

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel HCS 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 13 mg hüdrogeenitud riitsinusõli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Roosad ümmargused ja veidi kumerad õhukese polümeerikattega tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Aterotrombootiliste haigusjuhtude sekundaarne preventatsioon

Klopidogreel on näidustatud:

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

Aterotrombootiliste ja trombemboolsete haigusjuhtude ärahoidmine südamekodade virvenduse korral

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

Lisainformatsiooni palun vt lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

- Täiskasvanud ja eakad (üle 65-aastased)

Klopidogreeli tuleb manustada ühekordse ööpäevase 75 mg annusena.

Ägeda koronaarsündroomiga patsiendid:

- ST segmendi elevatsioonita ägeda koronaarsündroomiga patsientidel (ebastabiilne stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt): ravi klopidoogreeliga alustatakse ühekordse löökannusega 300 mg, seejärel jätkatakse 75 mg-ga üks kord ööpäevas (koos atsetüülsalitsüülhappega (ASH) 75...325 mg ööpäevas). Kuna ASH suuremad annused suurendavad verejooksu riski, ei soovitata suuremaid ASH annuseid kui 100 mg. Ravi optimaalne kestus ei ole teada. Kliiniliste uuringute tulemuste põhjal võiks soovitada kuni 12 kuud kestvat ravi, maksimaalset toimet täheldati 3. kuul (vt lõik 5.1).
 - ST segmendi elevatsiooniga ägeda müokardi infarkt: klopidoogreeli tuleb manustada ühekordse ööpäevas annusena 75 mg, alustades 300 mg küllastusannusega kombinatsioonis ASH-ga koos trombolüütiliste ravimitega või ilma. Üle 75 aasta vanustel patsientidel peab alustama ravi klopidoogreeliga ilma küllastusannuseta. Kombinatsioonravi peab alustama nii ruttu kui võimalik pärast sümptomite teket ning jätkama vähemalt 4 nädalat. Klopidoogreeli ja ASH kombinatsioonravist saadavat kasu üle neljanädalase kasutamise korral ei ole antud tingimustel uuritud (vt lõik 5.1).
- Südamekodade virvendusega patsientidele tuleb klopidoogreeli manustada ühekordse päevase annusena 75 mg. Peab alustama ASH manustamist (75...100 mg ööpäevas) ja jätkama seda kombinatsioonis klopidoogreeliga (vt lõik 5.1).

Kui annus jääb vahele:

- ja tavapärasest plaanilisest manustamisajast on möödunud vähem kui 12 tundi, peab patsient võtma annuse otsekohe ja järgmise annuse tavapärasel plaanilisel ajal;
 - ja möödunud on üle 12 tunni, peab patsient võtma järgmise annuse tavapärasel plaanilisel ajal ja ei tohi annust kahekordistada.
- Lapsed
Klopidoogreeli ei soovitata kasutada lastel seoses efektiivsusega (vt lõik 5.1).
 - Neerukahjustus
Neerukahjustusega patsientidel on ravikogemus piiratud (vt lõik 4.4).
 - Maksakahjustus
Mööduka maksakahjustusega patsientidel, kellel võib olla verejooksu diatees (vt lõik 4.4), on ravikogemus piiratud.

Manustamisviis

Suukaudne.

Ravimit võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Verejooks ja hematoloogilised häired

Riski tõttu verejooksude ja hematoloogiliste kõrvaltoimete tekkeks tuleb määrata vererakkude arv ja/või teha kõik muud vajalikud analüüsid otsekohe, kui ravi ajal ilmnevad mingidki verejooksule viitavad kliinilised sümptomid (vt lõik 4.8). Sarnaselt teiste trombotsüütide agregatsiooni pärssivate ainete peab olema ettevaatlik, ravides klopidoogreeliga patsiente, kellel on suurenenud veritsusohu trauma, operatsiooni või muude patoloogiliste seisundite tõttu ja patsientide puhul, keda ravitakse ASH, hepariini, glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorite või mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA), k.a Cox-2 inhibiitorid, selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega (SSRI) või teiste ravimitega, millel on seondub veritsusohu, nt pentoksüfülliin (vt lõik 4.5). Kõiki verejooksule

viitavaid sümptomeid patsientidel tuleb väga hoolikalt jälgida, kaasa arvatud varjatud verejooksud, eriti ravi esimeste nädalate jooksul ja/või pärast invasiivseid kardiaalseid protseduure või kirurgiat. Klopidoogreeli samaaegne kasutamine suukaudsete antikoagulantidega ei ole soovitatav, kuna see võib suurendada verejooksu 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. Enne iga kirurgilist protseduuri, samuti enne iga uue ravimi kasutamist peavad patsiendid informeerima arste ja hambaarste, et nädal kasutavad klopidoogreeli. Klopidoogreel pikendab veritsusaega, seda tuleb kasutada ettevaatlikult patsientide puhul, kellel esinevad verejooksule kalduvad kahjustused (eriti seedetrakti- ja silmasisesed).

Patsiente tuleb informeerida sellest, et klopidoogreelravi ajal (monoteraapiana või kombinatsioonis ASH-ga) võib verejooksu peatumine võtta kauem aega kui tavaliselt ning et nad peavad kõigist ebatavalistest verejooksudest (lokalisatsioon või kestvus) arstile teatama.

Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP)

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

Omandatud hemofiilia

Klopidoogreeli kasutamise järgselt on teatatud omandatud hemofiiliast. Aktiiveeritud 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 eriaspetsialistid ning ravi klopidoogreeliga tuleb lõpetada.

Hiljutine isheemiline insult

Kuna puuduvad vastavad andmed, ei ole klopidoogreeli soovitatav kasutada esimese 7 päeva jooksul pärast ägedat isheemilist insulti.

Tsütokroom P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

CYP2C8 substraadid

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

Ristreaktiivne allergia

Patsientidel tuleb uurida varasemat ülitundlikkust tienopüridiini (nt klopidoogreel, tiklopidiin, prasugreel) suhtes, kuna on teatatud tienopüridiini ristreaktiivsest allergiast (vt lõik 4.8). Tienopüridiini võivad tekitada kergeid kuni raskeid allergilisi reaktsioone nagu lööve, angioödeem või hematoloogilisi ristreaktsioone nagu trombotsütopeenia ja neutropeeniat. Patsientidel, kellel on varasemalt esinenud allergilisi reaktsioone ja/või hematoloogilisi reaktsioone ühe tienopüridiini

suhtes, võib olla suurenenud risk sama või muu reaktsiooni tekkeks teiste tienopüridiinide suhtes. Patsiente, kellel on varasemalt esinenud ülitundlikkus tienopüridiinide suhtes, on soovitatav hoolikalt jälgida ülitundlikkuse suhtes.

Neerukahjustus

Klopidoogreeli kasutamise kogemus neerukahjustusega patsientidel on piiratud. Seetõttu tuleb taoliste patsientide puhul klopidoogreeli kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

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

Abiained

See ravimpreparaat sisaldab hüdrogeenitud kastoorõli, mis võib tekitada maoärritust 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

Klopidoogreeli ja suukaudsete antikoagulantide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, kuna see võib suurendada verejooksude tugevust (vt lõik 4.4). Ehkki klopidoogreel, manustatuna annuses 75 mg ööpäevas, ei mõjutanud S-varfariini farmakokineetikat või INR-i (*international normalised ratio*) pikaajalist varfariinravi saavatel patsientidel, suurendab klopidoogreeli ja varfariini koosmanustamine veritsusohu kummi ravimi sõltumatu toime tõttu hemostaasile.

Glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorid

Klopidoogreeli tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kes saavad samaaegselt glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitoreid (vt. lõik 4.4).

Atsetüülsalitsüülhape (ASH)

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

Hepariin

Tervetel vabatahtlikel läbi viidud kliinilises uuringus ei muutnud klopidoogreel hepariini toimet koagulatsioonile ning klopidoogreeli manustamisel ei olnud hepariini annust vaja muuta. Hepariini samaaegne manustamine ei avaldanud mõju klopidoogreeli poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsiooni pärssimisele. Võimalik on klopidoogreeli ja hepariini vaheline farmakodünaamiline koostoime, mis suurendab riski verejooksu tekkeks. Seetõttu tuleb nende samaaegsel kasutamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Trombolüütikumid

Ägeda müokardiinfarktiga patsientidel hinnati klopidoogreeli, fibriinetsiifiliste või mitte-fibriinetsiifiliste trombolüütiliste ravimite ja hepariini samaaegse manustamise ohutust. Kliiniliselt oluliste verejooksude esinemissagedus oli sarnane sellele, mida täheldati trombolüütiliste ravimite ja hepariini manustamisel koos ASH-ga (vt lõik 4.8).

MSPVA-d

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

SSRI

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

Muu kaasuv ravi

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

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

Prootonpumba inhibiitorid (PPI):

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

Nii jälgimis- kui ka kliinilistes uuringutes on saadud vasturääkivaid andmeid selle farmakokineetilise (FK)/farmakodünaamilise (FD) kliinilise mõju kohta seoses suuremate kardiovaskulaarsete juhtudega. Ettevaatusabinõuna tuleb vältida omeprasooli või esomeprasooli samaaegset kasutamist (vt lõik 4.4).

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

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

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

Muud ravimid:

Klopidooreeli ja teiste ravimitega on tehtud mitmeid kliinilisi uuringuid võimalike farmakodünaamiliste ja farmakokineetiliste koostoimete avastamiseks. Ühtegi kliiniliselt olulist farmakodünaamilist koostoimet ei täheldatud klopidooreeli samaaegsel manustamisel atenolooli, nifedipiini või mõlema - atenolooli ja nifedipiiniga. Samaaegne fenobarbitaali või östrogeeni manustamine ei mõjutanud eriti 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 fenütoini ja tolbutamiidi võib ohutult manustada koos klopidooreeliga.

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 klopidooreli glükuroniidmetaboliidi poolt. Kontsentratsiooni tõusu ohu tõttu vereplasmas peab samaaegsel ravil klopidooreli ja CYP2C8 substraadiks olevate ravimitega (nt repagliniid, paklitakseel) olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kuna klopidooreli kasutamise kohta raseduse ajal puuduvad kliinilised andmed, on klopidooreli ettevaatuse mõttes parem raseduse ajal mitte kasutada.

Loomuuringutes ei ilmnenud klopidooreli kasutamisel tõendeid kahjustava toime kohta rasedusele, embrüonaalsele/loote arengule, poegimisele ja postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Imetamine

On teadmata, kas klopidoorel eritub inimese rinnapiima. Loomkatsetes on näidanud, et klopidoorel eritub rinnapiima. Ettevaatusabinõuna ei tohi Clopidogrel HCS-ravi ajal rinnaga toitmist jätkata.

Fertiilsus

Klopidoorel ei mõjutanud fertiilsust loomkatsetes.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Klopidoorel ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele või on see toime ebaoluline.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Kliinilistes uuringutes, samuti turustamisjärgselt on kõige sagedasem kõrvaltoime verejooks, millest teatati enamasti esimese ravikuu jooksul.

CAPRIE-uuringus oli mistahes verejooksu üldine esinemissagedus nii klopidooreli kui ka ASH-ga ravitud patsientidel 9,3%. Tõsiste juhtude esinemissagedus oli klopidooreli ja ASH-ga sarnane.

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

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

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

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

Kõrvaltoimete tabel

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

Igas organsüsteemi 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, anafülaktoidsed reaktsioonid, ravimi ristreaktiivne ülitundlikkus tienopüridiini vahel (nt tiklopidiin, prasugreel) (vt lõik 4.4)*
Psühhiaatrilised häired				Hallutsinatsioonid, segasus
Närvisüsteemi häired		Koljusisene verejooks (mõnikord on teatatud surmaga lõppenud juhtudest), peavalu, paresteesia, pearinglus		Maitsetundlikkuse häired, maitsetundetuse
Silma kahjustused		Verejooks silmast (konjunktivaalne, silma, reetina)		
Kõrva ja labürindi			Vertiigo	

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv, teadmata
kahjustused				
Vaskulaarsed häired	Hematoom			Tõsine hemorraagia, operatsioonihaava verejooks, vaskuliit, hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Nina-verejooks			Hingamisteede verejooks (hemoptüüs, kopsuverejooks), bronhospasm, interstitsiaalne pneumoniit, eosinofiilne pneumoonia
Seedetrakti häired	Seedetrakti verejooks, kõhu-lahtisus, kõhuvalu, düspepsia	Maohaavand ja duodenaalhaavand, gastriit, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, meteorism	Retroperitoneaalne verejooks	Letaalse lõppega seedetrakti ja retroperitoneaalne verejooks, pankreatiit, koliit (sealhulgas haavandiline või lümfotsütaarne koliit), stomatiit
Maksa ja sapiteede häired				Äge maksakahjustus, hepatiit, kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Vere-valumite teke	Lööve, kihelus, naha veritsemine (purpur)		Bulloosne dermatiit (toksiiline epidermaalne nekrolüüs, Stevens-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, äge generaliseerunud eksanteemne pustuloos), angioödeem, ravimist tingitud ülitundlikkussündroom, ravimist tingitud lööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (ingl DRESS), erütematoosne või eksfoliatiivne lööve, urtikaaria, ekseem, lame lihhen
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Günekomastia	
Lihaskoe, sidekoe ja luu kahjustused				Lihaskoe verejooks (hemartroos), artriit, artralgia, müalgia
Neerude ja kuseteede häired		Hematuuria		Glomerulonefriit, kreatiniini tõus veres
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha verejooks			Palavik
Uuringud		Veritsusaja pikenemine, neutrofiilide arvu langus, trombotsüütide arvu langus		

* Klopidoogreeliga seotud teave, esinemissagedus „teadmata“.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Üleannustamine klopidooreli manustamisel võib viia veritsusaja pikenemisele ja järgnevatele veritsustüsistustele. Verejooksude tekkimisel tuleb kaaluda vastavat ravi. Klopidooreli farmakoloogilise toime antidooti ei tunta. Kui on vajalik koheselt pikenenud veritsusaega korrigeerida, võib klopidooreli toimet pöörata trombotsüütide infusiooni abil.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

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

Farmakodünaamilised toimed

Korduvad annused 75 mg ööpäevas põhjustasid ADP vahendusel toimuva trombotsüütide agregatsiooni pärssimise esimesest ööpäevas t alates; toime suurenes progresseeruvalt ja jõudis tasakaalufaasi 3 ja 7 päeva vahel. Tasakaalufaasis oli keskmine pärssimise ulatus ööpäevas e 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

Klopidooreli ohutust ja efektiivsust on hinnatud 5 topeltpimemeetodil teostatud uuringus, milles osales üle 88 000 patsiendi: CAPRIE uuringus võrreldi klopidooreli ASH-ga, CURE, CLARITY, COMMIT ja ACTIVE-A uuringutes võrreldi klopidooreli platseeboga, mõlemat ravimit manustatuna koos ASH ja muulaadse standardraviga.

Hiljutine müokardi infarkt (MI), hiljutine insult või väljakujunenud perifeersete arterite haigus

CAPRIE uuringusse kaasati 19 185 patsienti, kellel aterotromboos oli väljendunud hiljutise müokardiinfarktina (<35 päeva), hiljutise isheemilise insultina (7 päeva kuni 6 kuud) või perifeersete arterite haigusega (PAD). Patsiendid randomiseeriti saama klopidooreli 75 mg ööpäevas või ASH-d 325 mg ööpäevas. Neid jälgiti 1...3 aastat. Müokardiinfarkti alarühmas raviti enamikku patsiente infarktile järgnenud paari päeva jooksul ASH-ga.

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

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

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

Äge koronaarsündroom

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

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

Klopidoogreeli 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 klopidoogreeli rühmas 1035 (16,5%) ja platseeborühmas 1187 (18,8%), 14%-line suhtelise riski langus (95% CI 6...21%; $p=0,0005$) klopidoogreeli rühmas. See kasu väljendus peamiselt müokardiinfarkti esinemissageduse statistiliselt olulises vähenemises (287 (4,6%) klopidoogreeli 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 klopidoogreel märkimisväärselt suhtelise riski vähenemist (RRR) 26,2% esmase kombineeritud tulemusnäitaja osas (surm kardiovaskulaarsel põhjusel, MI, insult) ning 23,9% teise esmase kombineeritud tulemusnäitaja osas (surm kardiovaskulaarsel põhjusel, MI, insult või refraktaarne isheemia). Veelgi enam, klopidoogreeli ohutusprofiil selle alarupi patsientidel ei toonud esile ühtki erilist probleemi. Seega vastavad selle alarühma tulemused uuringu üldistele tulemustele.

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

ST segmendi elevatsiooniga ägeda MI-ga patsientidel uuriti klopidoogreeli efektiivsust ja ohutust 2 randomiseeritud platseebokontrollitud topeltpimemeetodil teostatud uuringus: CLARITY ja COMMIT.

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

Viisteist protsenti (15,0%) patsientidest klopidoogreeli rühmas ja 21,7% platseeborühmas jõudis esmase tulemusnäitajani, mis tähendab absoluutse riski vähenemist 6,7% ja sündmuse tekke tõenäosuse vähenemist 36% klopidoogreeli 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 alaruppides.

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 klopidoogreeli (75 mg ööpäevas, n=22961) või platseebot (n=22891), kombinatsioonis ASH-ga (162 mg ööpäevas) 28 päeva jooksul või kuni haiglast väljakirjutamiseni. Esmased tulemusnäitajad olid surm mistahes põhjusel ja kombinatsiooninäitaja esmasest kordusinfarktist, insuldist või surmast. Patsiendipopulatsioonis oli naisi 27,8%, ≥ 60 -aastaseid 58,4% (≥ 70 -aastaseid 26%) ja fibrinolüütikume manustati 54,5% patsientidest.

Klopidoogreel 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.

Südamekodade virvendus

ACTIVE uuringuprogrammi eraldi uuringutesse ACTIVE-W ja ACTIVE-A kaasati südamekodade virvendusega (AF) patsiente, kellel oli vähemalt üks vaskulaarsete haigusjuhtude riskifaktor.

Kaasamiskriteeriumite põhjal kaasasid arstid patsiente ACTIVE-W uuringusse, kui patsientidele oli näidustatud ravi K-vitamiini antagonistiga (VKA, nt varfariin). ACTIVE-A uuringusse kaasati patsiente, kes ei olnud võimelised saama ravi VKA-dega või ei soovinud seda.

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

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

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

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

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

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

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

Lapsed

Suureneva annusega uuringus 86 vastsündinu või imikuga vanuses kuni 24 kuud, kellel esines tromboosi tekkerisk (PICOLO), hinnati klopidooreeli 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 μ MADP-indutseeritud trombotsüütide agregatsioon), mis oli võrreldav klopidooreel 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 klopidooreeli 0,2 mg/kg ($n=467$) või platseebot ($n=439$) koos kaasuva raviga kuni kirurgilise ravi teise staadiumini. Keskmise aeg palliatiivse šunteerimise ja uuringuravimi esmase manustamise vahel oli 20 päeva. Ligikaudu 88% patsientidest said samaaegselt ASH (vahemikus 1...23 mg/kg/päevas). 120 päeva enne tromboosinähtude teket ei olnud (89 (19,1%) klopidooreeli rühmas ja 90 (20,5%) platseebo rühmas) (vt lõik 4.2) märkimisväärset erinevust surma, tromboosist tingitud šunteerimise või südamega seotud juhtumi esimeses liittulemusnäitajas. Klopidooreeli ja platseebo rühmas oli kõige sagedamini

täheldatud kõrvaltoimeks veritsemine; märkimisväärsed erinevust veritsemise sageduses ei olnud. Selle uuringu ohutuse pikaajalisel jälgimisel täheldati, et 26 patsiendil, kes said klopidoogreeli esimesest eluaastast kuni 18 kuuni, oli šunt alles. Sellel pikaajalisel jälgimisperioodil ei täheldatud ohutusega seotud uusi nähte.

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Klopidoogreel imendub kiiresti pärast ühekordset ja korduvat suukaudset manustamist annuses 75 mg ööpäevas. Muutumatult klopidoogreeli keskmine maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas (ligikaudu 2,2...2,5 ng/ml pärast 75 mg suukaudse annuse ühekordset manustamist) ilmnes ligikaudu 45 minutit pärast manustamist. Imendumine on vähemalt 50%, lähtudes klopidoogreeli metaboliitide eritumisest uriiniga.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

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

Eritumine

Suukaudse klopidoogreeli ^{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 klopidoogreeli poolväärtusaeg ligikaudu 6 tundi. Peamise ringluses oleva (inaktiivse) metaboliidi eliminatsiooni poolväärtusaeg oli pärast ühekordset annust ja korduvaid annuseid 8 tundi.

Farmakogeneetika

Klopidoogreeli aktiveerivad mitmed polümorfed CYP450 ensüümid. CYP2C19 osaleb nii aktiivse metaboliidi kui 2-okso-klopidoogreeli vahemetaboliidi tekkes. Klopidoogreeli aktiivse metaboliidi farmakokineetika ja toime trombotsüütidele, mõõdetuna *ex vivo* trombotsüütide agregatsiooni proovides, erinevad vastavalt CYP2C19 genotüüpidele.

CYP2C19*1 alleel vastab täielikult toimivale metabolismile, kuid CYP2C19*2 ja CYP2C19*3 alleelid on mittefunktsionaalsed. Enamikul valgenahalistest (85%) ja asiaatidest (99%) on puudulik metabolism seotud CYP2C19*2 ja CYP2C19*3 alleelidega. Vähenenud metabolismiga seotud muud alleelid on CYP2C19*4, *5, *6, *7 ja *8. Puuduliku metabolismiga patsiendil on kaks eelnevalt määratletud mittefunktsioneerivat alleeli. CYP2C19 puuduliku metaboliseerimisvõimega genotüüpide

publitseeritud esinemissagedused on 2% valgenahalistel, 4% mustanahalistel ja 14% asiaatidel. On olemas diagnostilised proovid patsiendi CYP2C19 genotüübi määramiseks.

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

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

Patsientide erirühmad

Nendes eripopulatsioonides ei ole klopidooreeli aktiivse metaboliidi farmakokineetika teada.

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Rass

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Väga suurte annuste korral teatati rottil ja paavianil seedetrakti häiretest (gastriit, maoerosioonid ja/või oksendamine).

Klopidogreeli manustamisel hiirtele 78 nädala ja rottidele 104 nädala jooksul annustes kuni 77 mg/kg ööpäevas (mis on vähemalt 25 korda suurem kui inimeste kliiniline annus 75 mg ööpäevas) ei ilmnenu kantserogeenset toimet.

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

Klopidogreelil puudus toime isaste ja emaste rottide fertiilsusele, samuti ei avaldanud ta ei rottidel ega küülikutel teratogeenset toimet. Imetavatele rottidele manustamisel põhjustas klopidogreel järglaste arengu kerge pidurdumise. Spetsiifilised farmakokineetilised uuringud radioaktiivselt märgistatud klopidogreeliga on näidanud, et esialgne ühend või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Seetõttu ei saa välistada otsest (kerge toksilisus) või kaudset (maitse halvenemine) toimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalne tselluloos
Koloidne veevaba ränidioksiid
Krospovidoon (tüüp A)
Makrogool 6000
Hüdrogeenitud riitsinusõli

Tableti kate:

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

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA/alumiinium/PVC-alumiinium blistrid karbis, mis sisaldavad 28, 30, 50, 56, 84, 90 ja 100 õhukese polümeerikattega tabletti või perforeeritud üksikannustega blistrid (OPA/Al/PVC-Al) karbis, mis sisaldavad 28x1, 28x1 (kalenderpakend), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 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

HCS bvba
H. Kennisstraat 53
B 2650 Edegem
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/10/651/001	Karbid 28 õhukese polümeerikattega tabletiga OPA/Al/PVC - Al blistrites
EU/1/10/651/002	Karbid 30 õhukese polümeerikattega tabletiga OPA/Al/PVC - Al blistrites
EU/1/10/651/003	Karbid 50 õhukese polümeerikattega tabletiga OPA/Al/PVC - Al blistrites
EU/1/10/651/004	Karbid 56 õhukese polümeerikattega tabletiga OPA/Al/PVC - Al blistrites
EU/1/10/651/005	Karbid 84 õhukese polümeerikattega tabletiga OPA/Al/PVC - Al blistrites
EU/1/10/651/006	Karbid 90 õhukese polümeerikattega tabletiga OPA/Al/PVC - Al blistrites
EU/1/10/651/007	Karbid 100 õhukese polümeerikattega tabletiga OPA/Al/PVC - Al blistrites
EU/1/10/651/008	Karbid 28x1 õhukese polümeerikattega tabletiga OPA/Al/PVC - Al perforeeritud üksikannustega blistrites
EU/1/10/651/009	Karbid 28x1 õhukese polümeerikattega tabletiga OPA/Al/PVC - Al perforeeritud üksikannustega blistrites (kalenderpakend)
EU/1/10/651/010	Karbid 30x1 õhukese polümeerikattega tabletiga OPA/Al/PVC - Al perforeeritud üksikannustega blistrites
EU/1/10/651/011	Karbid 50x1 õhukese polümeerikattega tabletiga OPA/Al/PVC - Al perforeeritud üksikannustega blistrites
EU/1/10/651/012	Karbid 56x1 õhukese polümeerikattega tabletiga OPA/Al/PVC - Al perforeeritud üksikannustega blistrites
EU/1/10/651/013	Karbid 84x1 õhukese polümeerikattega tabletiga OPA/Al/PVC - Al perforeeritud üksikannustega blistrites

EU/1/10/651/014	Karbid 90x1 õhukese polümeerikattega tabletiga OPA/Al/PVC - Al perforeeritud üksikannustega blistrites
EU/1/10/651/015	Karbid 100x1 õhukese polümeerikattega tabletiga OPA/Al/PVC - Al perforeeritud üksikannustega blistrites

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügi loa väljastamise kuupäev: 28.oktoober 2010.

Müügi loa viimase uuendamise kuupäev: 16. juuni 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA 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 vastutava tootja nimi ja aadress

Krka, d.d., Novo mesto- Locna
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Sloveenia

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.

- **Ravimiohutuse süsteem**

Müügiloa hoidja peab tagama, et ravimiohutuse järelevalve süsteem, nagu on kirjeldatud müügiloa moodulis 1.8.1, on loodud ja toimib enne toote turuletulekut ja toote turustamise ajal.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

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

Clopidogrel HCS 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
klopidogreel

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab ka hüdrogeenitud riitsinusõli.
Täiendavat teavet vt infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti
28x1 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
30x1 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
50x1 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
56x1 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
84x1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
90x1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
100x1 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. KÕBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

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

HCS bvba
H. Kennisstraat 53
B-2650 Edegem
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/10/651/001	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/651/002	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/651/003	50 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/651/004	56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/651/005	84 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/651/006	90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/651/007	100 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/651/008	28x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/651/009	28x1 õhukese polümeerikattega tabletti (kalenderpakend)
EU/1/10/651/010	30x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/651/011	50x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/651/012	56x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/651/013	84x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/651/014	90x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/651/015	100x1 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Clopidogrel HCS 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 BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

**BLISTER (28, 28x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 56x1, 84, 84x1, 90, 90x1, 100, 100x1 õhukese
polümeerikattega tabletti)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel HCS 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
klopidogreel

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

HCS bvba

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

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

BLISTER (28x1 õhukese polümeerikattega tabletti - kalenderpakend)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel HCS 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
klopidogreel

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

HCS bvba

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

Esmaspäev
Teisipäev
Kolmapäev
Neljapäev
Reede
Laupäev
Pühapäev

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Clopidogrel HCS 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Klopidogreel

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Clopidogrel HCS ja milleks seda kasutatakse

Clopidogrel HCS sisaldab klopidogreeli ja kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse trombotsüütide agregatsiooni vastasteks ravimiteks. Trombotsüüdid on väga väikesed vere vormelemendid, mis vere hüübimise käigus kokku kleepuvad. Vältides sellist kokkukleepumist, vähendavad agregatsiooni vastased ravimid verehüüvete moodustumise võimalust (seda protsessi nimetatakse tromboosiks).

Clopidogrel HCS'i võtavad täiskasvanud verehüüvete (trombide) vältimiseks, mis tekivad kõvastunud veresoontes (arterites); seda protsessi nimetatakse aterotromboosiks, mis võib viia aterotrombootiliste tüsistusteni (nagu insult, südameatakk või surm).

Teile on määratud Clopidogrel HCS aitamaks ära hoida verehüübeid ja vähendamaks riski selliste raskete tüsistuste tekkeks, sest:

- teil on arterite seinte jäigastumine (tuntud ka kui ateroskleroos) ja
- teil on eelnevalt olnud südameatakk, insult või perifeersete arterite haigus, või
- te olete tundnud tõsist valu rindkeres, mida nimetatakse "ebastabiilne stenokardia" või "südamelihase infarkt" (südameatakk). Sellise seisundi raviks võidakse paigaldada umbunud või kitsenenud arterisse võrkтору taastamiseks vajalik verevool. Arst võib teile määrata veel atsetüülsalitsüülhapet (seda ravimit kasutatakse valuvaigisti, palavikualandajana ning verehüüvete vältimiseks).
- teie südamerütm on ebaregulaarne – seisund, mida nimetatakse südamekodade virvenduseks, – ja te ei saa võtta ravimeid, mida nimetatakse suukaudseteks antikoagulantideks (K-vitamiini antagonistid) – need hoiavad ära uute verehüüvete tekke ja takistavad olemasolevate hüüvete suurenemist. Teile peab olema öeldud, et selle seisundi korral on suukaudsed antikoagulandid tõhusamad kui atsetüülsalitsüülhape või kombineeritud ravi atsetüülsalitsüülhappe ja Clopidogrel HCS'iga. Teie arst peab olema teile määranud Clopidogrel HCS'i koos atsetüülsalitsüülhappega, kui te ei saa võtta suukaudseid antikoagulante ning teil ei ole suure verejooksu ohtu.

2. Mida on vaja teada enne Clopidogrel HCS'i võtmist

Ärge võtke Clopidogrel HCS'i

- kui olete klopidooreli või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil esineb haigusseisund, mis praegu põhjustab verejooksu, näiteks maohaavandist või ajuverejooksu;
- kui te põete rasket maksahaigust.

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui teil esineb mõni allpool nimetatud seisund, peate sellest arstile rääkima enne kui võtate Clopidogrel HCS'i:

- teil esineb risk verejooksu tekkeks, nt
 - haigusseisund, millega kaasneb risk sisemise verejooksu tekkeks (nagu maohaavand);
 - verehaigus, millega kaasneb kalduvus sisemistele verejooksudele (verejooks ükskõik millistes teie keha kudedes, organites või liigestes);
 - hiljutine raske vigastus;
 - hiljutine operatsioon (ka hambaoperatsioon);
 - plaaniline kirurgiline operatsioon (sh hambaoperatsioon) eesoleva seitsme päeva jooksul;
- kui teil on olnud aju arteri tromb (isheemiline insult) viimase seitsme päeva jooksul;
- kui teil on neeru- või maksahaigus.
- kui teil on varasemalt esinenud allergia või reaktsioon teie haiguse raviks kasutatud mis tahes ravimi suhtes.

Clopidogrel HCS'i võtmise ajal:

- te peate rääkima oma arstile, kui teile on planeeritud kirurgiline operatsioon (sh hambaoperatsioon);
- samuti peate te otsekohe rääkima oma arstile, kui teil tekib haigusseisund (tuntud ka kui trombootiline trombotsütopeeniline purpura või TTP), millega kaasnevad 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 verejooks kesta tavalisest kauem. See on seotud teie ravimi toimega, sest see takistab verehüüvete moodustumist. Väikeste sisselõigete või vigastuste korral, nt sisselõige habeme ajamisel, ei ole tavaliselt muretsemiseks põhjust. Vaatamata sellele, kui verejooks teeb teile muret, peate te otsekohe pöörduma oma arsti poole (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”);
- teie arst võib teile määrata vereanalüüse.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele (alla 12-aastastele), kuna see ei toimi.

Muud ravimid ja Clopidogrel HCS

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

Mõned teised ravimid võivad mõjutada Clopidogrel HCS'i toimet ja vastupidi.

Eriti peate te rääkima oma arstile, kui te võtate

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

- o tavaliselt depressiooni raviks kasutatavaid ravimeid: selektiivse toimega serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (k.a fluoksetiin või fluvoksamiin jt);
- omeprasooli või esomeprasooli – ravimeid, millega ravitakse maoärritust;
- flukonasooli või vorikonasooli, ravimeid, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks;
- efaviirensit, ravimit, mida kasutatakse HIV (inimese immuunpuudulikkuse viirus) infektsiooni raviks;
- karbamasepiini, ravimit, mida kasutatakse epilepsia teatud vormide raviks;
- moklobemiidi, ravimit, mida kasutatakse depressiooni raviks;
- repagliniidi suhkurtõve raviks,
- kasvaja ravimit paklitakseeli.

Kui teil on olnud tugev valu rindkeres (ebastabiilne stenokardia või südameatakk), võib arst teile klopidooreli välja kirjutada kombineerituna atsetüülsalitsüülhappega, ainega, mida sisaldavad paljud valu ja palaviku vähendamiseks kasutatavad ravimid. Atsetüülsalitsüülhappe juhuslik kasutamine (vähem kui 1000 mg mistahes 24-tunnise perioodi jooksul) ei tohiks üldiselt probleeme tekitada, kuid pikemaajaliseks kasutamiseks teistel asjaoludel peab arstiga nõu pidama.

Rasedus ja imetamine

Seda ravimit on parem mitte 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 te jääte rasedaks sel ajal, kui võtate Clopidogrel HCS'i, konsulteerige otsekohe oma arstiga, kuna raseduse ajal ei ole soovitatav klopidooreli võtta.

Te ei tohi imetada, kui te võtate seda ravimit.

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

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Clopidogrel HCS ei mõjuta tõenäoliselt teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

Clopidogrel HCS sisaldab hüdrogeenitud kastooreli

See võib tekitada maoärritusnähte või kõhulahtisust.

3. Kuidas Clopidogrel HCS'i 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.

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

Kui teil on olnud tugev valu rindkeres (ebastabiilne stenokardia või südamelihaseinfarkt), võib teie arst määrata teile ravi alustamiseks ühekordselt 300 mg Clopidogrel HCS'i (neli 75 mg tabletti). Seejärel on soovitatav annus üks 75 mg Clopidogrel HCS tablett ööpäevas vastavalt ülevalpool kirjeldatule.

Te peate võtma Clopidogrel HCS'i nii kaua, kui arst teile seda välja kirjutab.

Kui te võtate Clopidogrel HCS'i rohkem kui ette nähtud

Pöörduge otsekohe oma arsti poole või minge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda, kuna teil on suurenenud risk verejooksu tekkeks.

Kui te unustate Clopidogrel HCS'i võtta

Kui te unustate Clopidogrel HCS'i annuse võtmata, kuid see meenub teile lähema 12 tunni jooksul, võtke tablett otsekohe 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.

Pakendiga suuruses 28x1 tabletti saate te kontrollida Clopidogrel HCS tableti viimase võtmise päeva, kasutades blistrile trükitud kalendrit.

Kui te lõpetate Clopidogrel HCS'i võtmise

Ärge lõpetage ravi, kui arst ei ole seda öelnud. Enne ravi lõpetamist pöörduge oma arsti või apteekri poole.

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, infektsiooni nähud või äärmine väsimus. Need võivad olla põhjustatud teatud vereliblede arvu vähenemisest.
- maksaprobleemide nähud nagu naha ja/või silmade kollasus (kollatõbi) koos nahaaluse verejooksuga või ilma, mis ilmneb punaste täppidena nahal, ja/või segasus (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”).
- turse suus või nahahäired nagu lööve ja sügelus, villid nahal. Need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud.

Kõige sagedasem kõrvaltoime, millest on teatatud Clopidogrel HCS'i kasutamisel, on verejooks.

Verejooks võib esineda mao- või sooleverejooksu, nahaaluse verevalumi, hematoomi (ebatavaline nahaalune verejooks või verevalum), ninaverejooksuna, verena uriinis. Vähestel juhtudel on teatatud ka silmade, koljusisese, kopsude või liigeste verejooksust.

Kui Clopidogrel HCS'i võtmise ajal pikeneb veritsusaeg

Kui te lõikate endale sisse või vigastate ennast, võib verejooksu peatumine võtta pisut rohkem aega kui tavaliselt. See on seotud viisiga, kuidas teie ravim toimib, hoides ära veretrombide teket. Väiksemate haavade ja vigastuste korral, näiteks sisselõikamisel habemeajamisel, ei ole tavaliselt põhjust muretsemiseks. Kui verejooks teeb teile siiski muret, peate te otsekohe pöörduma oma arsti poole (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”).

Teised kõrvaltoimed

Sagedased 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, liigne 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; tugev kõhuvalu koos seljavaluga või ilma; palavik, hingamisraskused, vahel kaasneva kõhaga; generaliseerunud allergilised reaktsioonid (nt üldine kuumatunne ootamatu üldise ebamugavustundega

kuni minestamiseni); turse suus; villid nahal; allergia nahal; suu limaskestast valulikkus (stomatiit); vererõhu langus; segasus; hallutsinatsioonid; liigesevalu; lihasvalu; toidumaitse muutused või maitsetundetus.

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

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

Kõrvaltoimetest teavitamine

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

5. Kuidas Clopidogrel HCS'i säilitada

Hoida seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Clopidogrel HCS sisaldab

- Toimeaine on klopidoogreel. Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg klopidoogreeli (vesinikkloriidina).
- Teised abiained on (vt lõik 2 „Clopidogrel HCS sisaldab hüdrogeenitud riitsinusõli“):
 - tableti sisu: mikrokristalne tselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, krospovidoon (tüüp A), makrogool 6000 ja hüdrogeenitud kastoorõli
 - tableti kate: polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), talk ja makrogool 3000.

Kuidas Clopidogrel HCS välja näeb ja pakendi sisu

Õhukese polümeerikattega tabletid on roosad, ümmargused ja kergelt kumerad.

Saadaval on karbid, milles on 28, 30, 50, 56, 84, 90 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti blistrites ning karbid, milles on 28x1, 28x1 (kalenderpakend), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 või 100x1 õhukese polümeerikattega tabletti perforeritud üksikannustega blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

HCS bvba, H. Kennisstraat 53, B 2650 Edegem, Belgia

Tootjad

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

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: (+49) 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

TEVA PHARMA, S.L.U.
Tel: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel:+ 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 028917981

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél: +49 731 402 02

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: 47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43/1/97007-0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā

Tel: +371 67 323 666

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited

Tel: +44(0) 1977 628500

Infoleht on viimati uuendatud <kuu AAAA>

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