

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel ratiopharm 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 59,05 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Heleroosad kuni roosad kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk "93" ja teisel küljel "7314".

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 veresoonte 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 (ABCD¹ skoor ≥ 4) transitoorse ajuisheemiaga või väikse ajuinfarktiga (NIHSS² ≤ 3) täiskasvanud patsientidele 24 tunni jooksul pärast transitoorse ajuisheemia või väikse ajuinfarkti juhtu.

Aterotrombootiliste ja trombemboolsete haigusjuhtude ärahoidmine südamekodade virvenduse korral

Klopidogreel on näidustatud kombinatsioonis 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 veritsusohk on madal.

Lisainformatsiooni vt lõik 5.1.

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

² National Institute of Health Stroke Scale (insuldiskaala)

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

- Täiskasvanud ja eakad

Klopidogreeli tuleb manustada ühekordse ööpäevase 75 mg annusena.

Ägeda koronaarsündroomiga patsiendid:

- ST-segmeni elevatsioonita ägeda koronaarsündroomiga patsientidel (ebastabiilne stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt), alustatakse ravi klopidogreeliga ühekordse küllastusannusega 300 mg või 600 mg. 600 mg küllastusannust võib kaaluda < 75-aastastel patsientidel, kui on plaanis perkutaanne koronaarne interventsioon (vt lõik 4.4). Ravi klopidogreeliga jätkatakse annusega 75 mg üks kord ööpäevas (koos atsetüülsalitsüülhappega 75 mg...325 mg üks kord ööpäevas). Suuremad atsetüülsalitsüülhappe annused suurendavad verejooksu riski, mistõttu ei soovitata suuremaid atsetüülsalitsüülhappe annuseid kui 100 mg. Ravi optimaalne kestus ei ole ametlikult kindlaks määratud. Kliiniliste uuringute andmed toetavad kasutamist kuni 12 kuu jooksul ja maksimaalset kasu täheldati 3 kuu möödumisel (vt lõik 5.1).
- ST-segmeni elevatsiooniga äge müokardiinfarkt:
 - farmakoteraapiat saavatele patsientidele, kellele on näidustatud trombolüütiline/fibrinolüütiline ravi, peab klopidogreeli manustama ühekordse ööpäevase annusena 75 mg, alustades 300 mg küllastusannusega kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega ja koos trombolüütiliste ravimitega või ilma. Üle 75-aastastel patsientidel tuleb klopidogreeliga ravi alustada ilma küllastusannuseta. Kombineeritud ravi peab alustama nii kiiresti kui võimalik pärast sümptomite avaldumist ja jätkama vähemalt nelja nädala jooksul. Klopidogreeli ja atsetüülsalitsüülhappe kombinatsioonravist saadavat kasu üle neljanädalase kasutamise korral ei ole antud näidustusel uuritud (vt lõik 5.1).
 - kui näidustatud on perkutaanne koronaarne interventsioon (*percutaneous coronary intervention*, PCI):
 - Patsientidel, kellel viiakse läbi esmane perkutaanne koronaarne interventsioon, ning patsientidel, kellel viiakse perkutaanne koronaarne interventsioon läbi enam kui 24 tundi pärast fibrinolüütilist ravi, tuleb alustada klopidogreeli küllastusannusega 600 mg. ≥ 75-aastastel patsientidel tuleb 600 mg küllastusannust kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).
 - 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 ≥ 4) transitoorse ajuisheemiaga või väikse ajuinfarktiga (NIHSS ≤ 3) täiskasvanud patsiendid peavad manustama klopidogreeli küllastusannuse 300 mg ja seejärel 75 mg klopidogreeli üks kord ööpäevas koos atsetüülsalitsüülhappega 75...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 75 mg ühekordse ööpäevase annusena. 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-segmeni elevatsioonita äge koronaarsündroom (ebastabiilne stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt):

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

ST-segmeni elevatsioonita äge müokardiinfarkt:

- farmakoteraapiat saavad patsiendid, kellele on näidustatud trombolüütiline/fibrinolüütiline ravi: üle 75-aastastel patsientidel tuleb klopidooreeliga 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

Klopidooreeli ei tohi kasutada lastel efektiivsuse kaalutlustel (vt lõik 5.1).

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Manustamisviis

Suukaudne.

Ravimit võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Veritsus ja hematoloogilised häired

Veritsusohu ja hematoloogiliste kõrvaltoimete riski tõttu tuleb määrata vererakkude arv ja/või teha kõiki muid vajalikke analüüse otsekohe, kui ravi ajal ilmnevad mingidki veritsusele viitavad kliinilised sümptomid (vt lõik 4.8). Samaselt teiste trombotsüütide agregatsiooni pärssivate ainetega peab olema ettevaatlik klopidooreeli kasutamisel patsientidel, 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 ainete (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 preventsooniks trombotsüütidevastast kolmikravi (klopidogreel + 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. Klopidogreeli 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 klopidogreeli manustamine lõpetada 7 päeva enne operatsiooni. Patsiendid peavad informeerima arste ja hambaarste klopidogreeli kasutamisest enne iga kirurgilist protseduuri, samuti enne iga uue ravimi kasutamist. Klopidogreel pikendab veritsusaega, seda tuleb kasutada ettevaatlikult patsientide puhul, kellel esinevad veritsusele kalduvad kahjustused (eriti seedetrakti- ja silmasisesed).

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

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

Kuna perkutaanse koronaarse interventsiooni kohta ≥ 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 klopidogreeli küllastusannuse kasutamist kaaluda üksnes pärast patsiendi veritsusriski individuaalset hindamist arsti poolt.

Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP)

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

Omandatud hemofiilia

Klopidogreeli kasutamise järgselt on teatatud omandatud hemofiiliast. Juhtudel, kui leiab kinnitust aktiveeritud osalise tromboplastiiniaja (aPTT) isoleeritud pikenemine, ükskõik kas koos veritsusega või ilma, tuleb arvestada omandatud hemofiilia võimalusega. Omandatud hemofiilia diagnoosi kinnitumisel peavad patsientide ravi korraldama ja neid ravima erialaspetsialistid, ravi klopidogreeliga tuleb lõpetada.

Hiljutine ajuinfarkt

- *Ravi alustamine*
 - o Väikse ajuinfarktiga või mõõduka kuni kõrge riskiga transitoorse ajuisheemiaga patsientidel tuleb alustada trombotsüütide agregatsiooni pärssivat kaksikravi (klopidogreeli ja atsetüülsalitsüülhappega) mitte hiljem kui 24 tunni jooksul pärast haigusjuhu algust.
 - o Puuduvad andmed lühiajalise trombotsüütide agregatsiooni pärssiva ravi kasulikkuse ja riski suhte kohta väikse ajuinfarktiga või mõõduka kuni kõrge riskiga transitoorse ajuisheemiaga patsientidel, kellel on anamneesis (mittetraumaatiline) koljusisene verejooks.
 - o Suure ajuinfarktiga patsientidel tuleb alustada ainuravi klopidogreeliga alles pärast 7 päeva möödumist haigusjuhu algusest.
- *Suure ajuinfarktiga (NIHSS > 4) patsiendid*

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

- Väikse ajuinfarktiga või mõõduka kuni kõrge riskiga transitoorse ajuisheemiaga patsiendid, kellele on näidustatud või plaanis kirurgiline interventsioon.
Puuduvad andmed, mis toetaksid trombotsüütide agregatsiooni pärssivat kaksikravi patsientidel, kellele on näidustatud pärgarteri endarterektoomia või intravaskulaarne trombektoomia, samuti patsientidel, kellel plaanitakse trombolüüsi või antikoagulantravi. Nendel juhtudel ei soovitata trombotsüütide agregatsiooni pärssivat kaksikravi.

Tsütokroom P450 2C19 (CYP2C19)

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

Klopidoorel metaboliseerub aktiivseks metaboliidiks osaliselt CYP2C19 vahendusel, mistõttu selle ensüümi aktiivsust pärssivad ravimid vähendavad oodatavasti klopidooreli aktiivse metaboliidi taset ja kliinilist efektiivsust. Selle koostoime kliiniline olulisus ei ole selge. Ettevaatusabinõuna tuleb CYP2C19 tugevalt või mõõdukalt inhibeerivate ravimite samaaegset kasutamist vältida (vt lõik 4.5 CYP2C19 inhibeerijate nimekirja, vt ka lõik 5.2).

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

Tienopüridiini ristreaktsioonid

Patsientidel tuleb uurida varasemat ülitundlikkust tienopüridiini (nt klopidoorel, tiklopidiin, prasugreel) suhtes, kuna on teatatud tienopüridiini ristreaktiivsusest allergiast (vt lõik 4.8).

Tienopüridiini võivad tekitada kergeid kuni raskeid allergilisi reaktsioone, nagu lööve, angioödeem või hematoloogilisi ristreaktsioone, nagu trombotsütopeeniat 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 tienopüridiini suhtes. Patsiente, kellel on varasemalt esinenud ülitundlikkus tienopüridiini suhtes, on soovitatav hoolikalt jälgida ülitundlikkuse suhtes.

Neerukahjustus

Klopidooreli kasutamise kogemus neerukahjustusega patsientidel on piiratud. Seetõttu tuleb nende patsientide puhul klopidooreli kasutada ettevaatlikult (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

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

Abiained

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, see tähendab on põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimid, millega seondub veritsusohht: toimete võimaliku liitumise tõttu on veritsusohht suurem. Manustades samaaegselt ravimeid, mis on seotud veritsusohuga, peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

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

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

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

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

Trombolüütikumid: klopidooreeli, fibriin-spetsiifiliste või mittespetsiifiliste trombolüütiliste ravimite ja 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 4.8).

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

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

Muu kaasuv ravi

CYP2C19 indutseerijad

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

Rifampitsiin indutseerib tugevasti CYP2C19, põhjustades nii klopidooreeli aktiivse metaboliidi sisalduse tõusu kui ka trombotsüütide pärssimist, mis võib eriti suurendada veritsusriski. Ettevaatusabinõuna tuleb vältida CYP2C19 tugevalt indutseerivate ravimite samaaegset kasutamist (vt lõik 4.4).

CYP2C19 inhibiitorid

Klopidooreel metaboliseerub aktiivseks metaboliidiks osaliselt CYP2C19 vahendusel, mistõttu selle ensüümi aktiivsust pärssivad ravimid vähendavad oodatavalt klopidooreeli aktiivse metaboliidi

sisaldust. Selle koostoime kliiniline olulisus ei ole selge. 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 efaviirens.

Prootonpumba inhibiitorid (PPI)

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

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% väiksem (küllastusannus) ja 14% väiksem (säilitusannus). Sellega seoses vähenes trombotsüütide agregatsiooni pärssimine vastavalt 15% ja 11%. Need tulemused näitavad, et klopidoogreeli võib manustada koos pantoprasooliga.

Puuduvad tõendid teiste maohapet vähendavate ravimite, nt H₂ blokaatorite või antatsiidide toime kohta, mis mõjutaksid klopidoogreeli trombotsüütide agregatsiooni vastast toimet.

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

Muud ravimpreparaadid

Klopidoogreeli ja teiste ravimitega on tehtud mitmeid kliinilisi uuringuid võimalike farmakodünaamiliste ja farmakokineetiliste koostoimete avastamiseks. Ühtegi kliiniliselt olulist farmakodünaamilist koostoimet ei täheldatud klopidoogreeli samaaegsel manustamisel atenolooli, nifedipiini või mõlema – atenolooli ja nifedipiiniga.

Klopidoogreeli farmakodünaamilist aktiivsust ei mõjutanud oluliselt samaaegne fenobarbitaali ega östrogeenide manustamine.

Klopidoogreeli samaaegne manustamine ei mõjutanud digoksiini ega teofüllini farmakokineetikat. Antatsiidid ei mõjutanud klopidoogreeli imendumise ulatust.

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

Ravimid, mis on CYP2C8 substraadiks: tervetel vabatahtlikel on tõendatud, et klopidoogreel 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 klopidooreli ja peamiselt CYP2C8 vahendusel metaboliseeruvate ravimite (nt repagliniid, paklitakseel) samaaegsel manustamisel olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Peale ülalkirjeldatud 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, sh diureetikumid, beeta-adrenoblokaatorid, AKE inhibiitorid, kaltsiumikanali blokaatorid, kolesterooli taset langetavad ained, pärgartereid laiendavad ravimid, antidiabeetilised ravimid (k.a insuliin), antiepileptilised ravimid ja GPIIb/IIIa antagonistid, mis ükski ei põhjustanud kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Sarnaselt teiste suukaudsete P2Y₁₂ inhibiitoritega võib opioidagonistide samaaegne manustamine aeglustada ja vähendada klopidooreli 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 klopidoorel 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

Klopidooreli kasutamise kohta raseduse ajal puuduvad kliinilised andmed, mistõttu ei soovitata klopidooreli ettevaatuse mõttes raseduse ajal kasutada.

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

Imetamine

Ei ole teada, kas klopidoorel eritub inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud, et klopidoorel eritub rinnapiima. Ettevaatusabinõuna ei tohi ravi ajal Clopidogrel ratiopharm'iga rinnaga toitmist jätkata.

Fertiilsus

Loomkatsetes klopidoorel ei mõjutanud fertiilsust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Klopidoorel ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Klopidooreli ohutust on hinnatud kliiniliste uuringute käigus enam kui 44 000 patsiendil, kaasa arvatud enam kui 12 000 patsienti, keda raviti 1 aasta või kauem. Kokkuvõtvalt oli CAPRIE uuringus klopidoorel annuses 75 mg ööpäevas võrreldav atsetüülsalitsüülhappe annusega 325 mg ööpäevas sõltumata vanusest, soost ja rassist. Kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid, mida täheldati CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT ja ACTIVE-A uuringutes, käsitletakse allpool. Lisaks kogemusele kliinilistest uuringutest on täheldatud spontaanseid kõrvaltoimeid.

Veritsus on kõige sagedasem kõrvaltoime kliinilistes uuringutes, samuti turustamisjärgselt, enamasti teatati sellest ravi esimese kuu jooksul.

CAPRIE-uuringus oli veritsuse esinemissagedus nii klopidoogreeli kui ka atsetüülsalitsüülhappega ravitud patsientidel 9,3%. Raskete juhtude esinemissagedus oli klopidoogreelil ja atsetüülsalitsüülhappega sarnane.

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

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

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

ACTIVE-A uuringus oli suurte verejooksude esinemissagedus klopidoogreeli + atsetüülsalitsüülhappe grupis madal kui platseebo + atsetüülsalitsüülhappe grupis (6,7% versus 4,3%). Suured verejooksud olid mõlemas grupis enamasti ekstrakraniaalsed (5,3% klopidoogreel + atsetüülsalitsüülhappe grupis; 3,5% platseebo + atsetüülsalitsüülhappe grupis), peamiselt seedetraktis (3,5% vs 1,8%). Intrakraniaalseid verejookse oli klopidoogreeli + atsetüülsalitsüülhappe grupis rohkem kui platseebo + atsetüülsalitsüülhappe grupis (vastavalt 1,4% versus 0,8%). Rühmadevaheline fataalsete verejooksude esinemissagedus ei erinenud statistiliselt olulisel määral (1,1% klopidoogreeli + 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 + klopidoogreel + dipüridamool), rohkem ja raskemat verejooksu, võrreldes kas ainult klopidoogreeli või kombineeritud atsetüülsalitsüülhappe ja dipüridamooliga (kohandatud üldine šansside suhe 2,54; 95% CI 2,05...3,16; $p < 0,0001$).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kliinilistes uuringutes või spontaanselt registreeritud 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 klopidooreelile*
Immuunsüsteemi häired				Seerumtõbi, anafülaktoidsed reaktsioonid, ristreaktiivne ülitundlikkus tienopüridiini (nt tiklopidiin, prasugreel) suhtes (vt lõik 4.4)*, autoimmuunne insuliinisündroom, mis võib põhjustada rasket hüpotensiooni, eriti HLA DRA4 alamtüübiga patsientidel (sagedam Jaapani populatsioonis)*
Psühhiaatrilised häired				Hallutsinatsioonid, segasus
Närvisüsteemi häired		Koljusisene verejooks (mõnel juhul lõppes surmaga), peavalu, paresteesia, peeringlus		Maitsetundlikkuse häired, maitsetundetus
Silma kahjustused		Veritsused silmast (konjunktivaalne, silma, reetina)		
Kõrva ja labürindi kahjustused			Vertiigo	
Vaskulaarsed häired	Hematoom			Tõsine hemorraagia, operatsioonihaava veritsus, vaskuliit, hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Epistaksis			Respiratoorse trakti veritsus (hemoptüüs, kopsuveritsus), bronhospasm, interstitsiaalne pneumoniit, eosinofiilne pneumoonia

Seedetrakti häired	Seedetrakti veritsus, kõhulahtisus, kõhuvalu, düspepsia	Maohaavand ja duodenaalhaavand, gastriit, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, meteorism	Retroperitoneaalne veritsus	Letaalse lõppega seedetrakti ja retroperitoneaalne veritsus, pankreatiit, koliit (sh haavandiline või lümfotsütaarne koliit), stomatiit
Maksa ja sapiteede häired				Äge maksakahjustus, hepatiit, maksafunktsiooni näitajate muutused
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Verevalum	Lööve, sügelemine, naha veritsemine (purpur)		Bulloosne dermatiit (toksiiline epidermise nekrolüüs, Stevens Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, äge generaliseerunud eksanteemne pustuloos), angioödeem, ravimist tingitud ülitundlikkussündroom, ravimist tingitud lööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, erütematoosne või eksfoliatiivne lööve, urtikaaria, ekseem, lame lihhen
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Günekomastia	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused				Lihaste ja luustiku 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		

* Klopidoagreeli puudutav teave, esinemissagedus teadmata.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Üleannustamine klopidoogreeli manustamisel võib viia veritsusaja pikenemisele ja järgnevatele veritsustüsistustele. Veritsemise tekkimisel tuleb kaaluda vastavat ravi.

Klopidoogreeli farmakoloogilise toime antidoot ei ole teada. Kui vajalik on kohene pikenenud veritsusaja korrigeerimine, võib trombotsüütide infusioon avaldada klopidoogreelile vastupidist toimet.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Klopidoogreel on eelravim, mille üks metaboliitidest on trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor. Klopidoogreel peab metaboliseeruma CYP450 ensüümide vahendusel, et moodustuks aktiivne metaboliit, mis inhibeerib trombotsüütide agregatsiooni. Klopidoogreeli 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 uute trombotsüütide tekkel. Teiste, ADP-st erinevate, agonistide poolt esile kutsutav trombotsüütide agregatsioon on samuti pärsitud seoses blokeeritud trombotsüütide aktivatsiooni võimendumisega vabanenud ADP poolt.

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

Farmakodünaamilised toimed

Korduvad annused 75 mg ööpäevas põhjustasid ADP vahendusel toimuva trombotsüütide agregatsiooni pärssimise esimesest päevast alates; toime suurenes progresseeruvat ja jõudis tasakaalufaasi 3. ja 7. päeva vahel. Tasakaalukontsentratsiooni seisundis oli keskmine pärssimise ulatus ööpäevase annusega 75 mg vahemikus 40% ja 60%. Trombotsüütide agregatsiooni ja veritsusaja normaalsed väärtused taastusid üldiselt 5 päeva jooksul pärast ravi katkestamist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

Hiljutine müokardiinfarkt (MI), hiljutine insult või väljakujunenud perifeersetes arterite haigus

CAPRIE uuringusse kaasati 19 185 patsienti aterotromboosiga, mis oli väljendunud hiljutise müokardiinfarktina (<35 päeva), hiljutise ajuinfarktina (7 päeva kuni 6 kuud) või esines perifeersetes arterite haigus (*peripheral arterial disease*, PAD). Patsiendid randomiseeriti kahte rühma, kes hakkasid saama klopidoogreeli 75 mg/ööpäev või atsetüülsalitsüülhapet 325 mg/ööpäev. Neid jälgiti 1...3 aastat. Müokardiinfarkti alarühmas raviti enamikku patsiente ägedale müokardiinfarktile järgnenud paari päeva jooksul atsetüülsalitsüülhappega.

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

Haigusgruppide alusel (müokardiinfarkt, ajuinfarkt ja PAD) teostatud alarühma analüüsis täheldati kõige suuremat efekti (statistiliselt olulist, $p=0,003$) patsientidel, kes kaasati uuringusse PAD alusel (eriti neil, kellel oli anamneesis ka müokardiinfarkt) (RRR=23,7%; CI: 8,9...36,2), väiksemat efekti (ei erinenud oluliselt atsetüülsalitsüülhappe rühmast) täheldati insuldi patsientidel (RRR=7,3%; CI: -5,7...18,7 [$p=0,258$]). Patsientidel, kes kaasati uuringusse ainult hiljutise müokardiinfarkti põhjal, andis klopidogreel halvemaid tulemusi kui atsetüülsalitsüülhappe, kuid erinevus ei olnud statistiliselt oluline (RRR=-4,0%; CI: -22,5...11,7 [$p=0,639$]). Lisaks viitas alarühmade analüüs vanuse järgi sellele, et klopidogreeli efekt oli üle 75-aastastel patsientidel nõrgem kui patsientidel vanuses ≤ 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 klopidogreeli (300 mg löökannusena, sellele järgnes 75 mg/päevas, $N=6259$) või platseebot ($N=6303$), mõlemas grupis manustati ka atsetüülsalitsüülhapet (75...325 mg üks kord ööpäevas) ja muud standardravi. Patsiente raviti kuni üks aasta. CURE-uuringus said 823 (6,6%) patsienti samaaegselt raviks ka GPIIb/IIIa retseptorite antagonistide. Hepariini manustati rohkem kui 90%-le patsientidest. Samaaegne hepariinravi ei mõjutanud märkimisväärselt veritsuste suhtelist taset klopidogreeli ja platseeborühma vahel.

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

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

Kombineeritud esmase tulemusnäitajaga (CV surm, MI, insult või refraktoorne isheemia) patsientide arv oli klopidogreeli rühmas 1035 (16,5%) ja platseeborühmas 1187 (18,8%), 14%-line suhtelise riski langus (95% CI 6...21%; $p=0,0005$) klopidogreeli rühmas. See kasu väljendus peamiselt MI esinemissageduse statistiliselt olulises vähenemises (287 (4,6%) klopidogreeli rühmas ja 363 (5,8%) platseeborühmas). Puudus toime ebastabiilse stenokardiaga patsientide rehospitalseerimise sagedusele.

Erinevate näitajatega (nt ebastabiilne stenokardia, või Q-sakita MI, 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 alarühmi 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, beetablokaatorid, AKE inhibiitorid) sõltumatu. Klopidoogreeli efektiivsust täheldati atsetüülsalitsüülhappe annusest (75...325 mg üks kord päevas) sõltumatult.

ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkt

ST-segmendi elevatsiooniga ägeda MI-ga (STEMI) patsientidel uuriti klopidoogreeli efektiivsust ja ohutust 2 randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpimemeetodil 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 klopidoogreeli (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. 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 müokardiinfarkt 8 päeva jooksul või enne haiglast väljakirjutamist. Patsiendipopulatsioonis oli naisi 19,7% ja 29,2% patsientidest ≥65-aastased. 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 alagruppides.

CLARITY PCI alamrühma analüüs hõlmas 1863 STEMI-ga patsienti, kellele tehti perkutaanne koronaarne interventsioon. Patsientidel, kes said 300 mg klopidoogreeli küllastusannuse (n = 933), vähenes oluliselt kardiovaskulaarse surma, müokardiinfarkti või insuldi esinemissagedus pärast perkutaanset koronaarset interventsiooni võrreldes platseebot saanud patsientidega (n = 930) (3,6% eelneva ravi korral klopidoogreeliga võrreldes 6,2%-ga platseeborühmas, OR: 0,54; 95% CI: 0,35...0,85; p = 0,008). Klopidoogreeli 300 mg küllastusannuse saanud patsientidel vähenes oluliselt kardiovaskulaarse surma, müokardiinfarkti või insuldi esinemissagedus 30 päeva jooksul pärast perkutaanset koronaarset interventsiooni võrreldes platseebot saanud patsientidega (7,5% eelneva ravi korral klopidoogreeliga 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 määraades (2,0% eelneva ravi korral klopidoogreeliga võrreldes 1,9%-ga platseeborühmas, p > 0,99). Selle analüüsi leiud toetavad klopidoogreeli küllastusannuse varajast kasutamist STEMI korral ja rutiinse eelneva klopidoogreeliga ravi strateegiat patsientidel, kellele tehakse perkutaanset koronaarset interventsiooni.

2x2 faktorilise ülesehitusega COMMIT uuringus osales 45 852 patsienti, kellel MI kahtlusele viitavate sümptomite algusest oli möödunud kuni 24 tundi ja EKG-s olid seda toetavad muutused (st ST-elevatsioon, ST-depressioon või Hisi kimbu vasaku sääre blokaad). Patsientidele manustati klopidooreeli (75 mg/ööpäev, n=22 961) või platseebot (n=22 891), 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%, ≥60-aastaseid 58,4% (≥70-aastaseid 26%) ja fibrinolüütikume manustati 54,5% patsientidest.

Klopidooreel vähendas märkimisväärselt mistahes põhjusel surma suhtelist riski 7% (p=0,029) ja kordusinfarktist, insuldist või 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.

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

CURRENT-OASIS-7 (klopidooreeli 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 klopidooreeli 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 klopidooreeli 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 verejookse esines sagedamini klopidooreeli 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 klopidooreeli küllastusannuse 600 mg ühtlast efektiivsust ≥ 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 klopidooreeli eelnevat ravi küllastusannustega 600 mg või 300 mg kiireloomulise perkutaanse koronaarse interventsiooni korral STEMI ravis. Patsientidele manustati enne perkutaanset koronaarset interventsiooni klopidooreeli küllastusannus 600 mg (n = 103) või klopidooreeli küllastusannus 300 mg (n = 98), seejärel määrati neile annus 75 mg ööpäevas alates perkutaansele koronaarsele interventsioonile järgnevast päevast ühe aasta jooksul. Patsientidel, kes said klopidooreeli 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 ± 9,5% versus 48,8 ± 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 progностiliseks 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 märkimisväärt 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 P2Y₁₂ inhibiitorile ägeda koronaarsündroomi ravis (ravi de-eskaleerimine)
Üleminekut tugevamatoimeliselt P2Y₁₂ retseptori antagonistilt klopidogreelile koos aspiriiniga pärast ägeda koronaarsündroomi akuutset faasi on uuritud kahes juhuslikustatud, uurija rahastatud, kliiniliste tulemusnäitajatega uuringus TOPIC ja TROPICAL-ACS.

Tugevamatoimeliste P2Y₁₂ inhibiitorite, tikagreeloori ja prasugreeli kliiniline kasu kesksetes uuringutes on seotud korduvate isheemiajuhtude (k.a akuutne ja subakuutne stendi tromboos, müokardiinfarkt ja erakorraline revaskularisatsioon) olulise vähenemisega. Ehkki kliiniline kasu isheemia vähenemisest püsis ühtviisi kogu esimese aasta vältel, täheldati ägeda koronaarsündroomi järgse isheemia taastekke suurimat vähenemist esimestel päevadel pärast ravi alustamist. Tagasivaatavad analüüsid näitasid hoopis veritsusohu statistiliselt olulist suurenemist tugevamatoimeliste P2Y₁₂ inhibiitoritega pärast ägeda koronaarsündroomi järgset esimest kuud. TOPIC ja TROPICAL-ACS olid kavandatud uurima, kuidas vähendada veritsusjuhte, säilitades samal ajal efektiivsust.

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

Sellesse juhuslikustatud avatud uuringusse kaasati ägeda koronaarsündroomiga patsiente, kes vajasisid perkutaanset koronaarinterventsiooni. Aspiriini ja tugevamatoimelise P2Y₁₂ inhibiitoriga ravitavad patsiendid, kellel ühe kuu jooksul ei olnud kõrvaltoimeid, viidi üle kombinatsioonravile aspiriini ja klopidogreeliga kindlates annustes (trombotsüütide agregatsiooni vastane de-eskaleeritud kaksikravi (*dual antiplatelet therapy*, DAPT)) või nad jätkasid oma raviskeemi (muutumatu DAPT).

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

Esmane liittulemusnäitaja, mis hõlmas surma südame-veresoonkonnaga seotud põhjusel, insulti, erakorralist revaskularisatsiooni ja ≥ 2 veritsust BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*) määratluse alusel ühe aasta jooksul pärast ägedat koronaarsündroomi, tekkis 43 patsiendil (13,4%) de-eskaleeritud DAPT rühmas ja 85 patsiendil (26,3%) muutumatu DAPT rühmas ($p < 0,01$). See statistiliselt oluline erinevus oli tingitud peamiselt veritsusjuhtude vähesusest, ilma olulise erinevuse isheemiat kajastavates tulemusnäitajates ($p = 0,36$). BARC ≥ 2 veritsusi tekkis de-eskaleeritud DAPT rühmas harvem (4,0%) kui muutumatu DAPT rühmas (14,9%; $p < 0,01$). Kõikidele BARC määratlustele vastavaid veritsusi tekkis 30 patsiendil (9,3%) de-eskaleeritud DAPT rühmas ja 76 patsiendil (23,5%) muutumatu DAPT rühmas ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

Sellesse juhuslikustatud avatud uuringusse kaasati 2610 ägeda koronaarsündroomiga, biomarkerite laboratoorse leiuga patsienti pärast edukat perkutaanset koronaarinterventsiooni. Patsiendid juhuslikustati saama ravi prasugreeliga annuses 5 või 10 mg/ööpäev (päevad 0...14; $n = 1306$) või ravi prasugreeliga annuses 5 või 10 mg/ööpäev (päevad 0...7), järgneva üleminekuga klopidogreelile annuses 75 mg/ööpäev (päevad 8...14; $n = 1304$), kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega (< 100 mg/ööpäev). 14. päeval tehti trombotsüütide funktsiooni uuring (PFT, *platelet function testing*). Ainult prasugreeliga ravitavad patsiendid jätkasid ravi 11,5 kuud.

De-eskaleeritud ravi saavatele patsientidele tehti trombotsüütide kõrge reaktiivsuse uuring (HPR, *high platelet reactivity*). Kui HPR ≥ 46 ühikut, viidi patsiendid uuesti üle ravile prasugreeliga annuses 5 või 10 mg/ööpäev 11,5 kuud; kui HPR < 46 ühikut, jätkasid patsiendid ravi klopidogreeliga annuses 75 mg/ööpäev 11,5 kuud. Seetõttu oli juhitud de-eskalatsiooni uuringuhaaras nii prasugreeliga

ravitavaid patsiente (40%) kui ka klopidoogreeliga ravitavaid patsiente (60%). Kõik patsiendid jätkasid ravi aspiriiniga ning patsiente jälgiti üks aasta.

Esmane liitumuse näitaja (südame-veresoonkonnaga seotud surma, müokardiinfarkti, insuldi ja $\text{BARC} \geq 2$ 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, $\text{BARC} \geq 2$ veritsusjuhtude risk (5% de-eskalatsiooni rühmas vs 6% kontrollrühmas, $p = 0,23$). Kõikide veritsusjuhtude (BARC klass 1...5) kumulatiivne tekkesagedus oli juhitud de-eskalatsiooni rühmas 9% (114 juhtu) ja kontrollrühmas 11% (137 juhtu; $p = 0,14$).

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

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

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

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

Esmase 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%) klopidoogreeli 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%) klopidoogreeli 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%) klopidoogreeli ja atsetüülsalitsüülhappe rühmas ja kaheksal patsiendil (0,3%) atsetüülsalitsüülhappe rühmas ($p = 0,73$). Mis tahes veritsusjuhtude esinemissagedus oli 2,3% klopidoogreeli 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 topeltplimemeetodil platseebokontrolliga mitmekeskuseline uuring hõlmas 4881 eri rahvustest, transitoorse ajuisheemiaga (ABCD2 skoor ≥ 4) või ägeda väikse ajuinfarktiga ($\text{NIHSS} \leq 3$) patsienti. Mõlema rühma kõikidele patsientidele manustati avatud meetodil atsetüülsalitsüülhapet alates 1. päevast kuni 90. päevani (uuringuarsti otsusel oli annus vahemikus 50...325 mg). Klopidoogreeli rühma juhuslikustatud patsientidele manustati 1. päeval klopidoogreeli 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.

Esmene efektiivsuse liitlõmumusnäitaja 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 ravitutest, võrreldes 155 patsiendiga (6,3%) ainult atsetüülsalitsüülhappega ravitutest (HR 0,72; 95% usaldusvahemik 0,56...0,92; $p = 0,01$). Esmene 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 ajalist jaotust.

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

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

Südamekodade virvendus

ACTIVE uuringuprogrammi eraldi uuringutesse ACTIVE-W ja ACTIVE-A kaasati südamekodade virvendusega (*atrial fibrillation*, AF) patsiente, kellel oli vähemalt üks vaskulaarsete haigusjuhtude riskifaktor. Kaasamiskriteeriumide 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 aastat või vanus 55...74 aastat ja kas kaasuv diabeet, mis vajab medikamentoose ravi või dokumenteeritud varasem MI või dokumenteeritud varasem südame isheemiatõbi; ravitav hüpertooniatõbi; eelnev insult, transitoorne ajuisheemiahoog (*transient ischaemic attack*, 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 või 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 veresoonkonnaga seotud põhjustel) jõudis 832 patsienti (22,1%) klopidooreeli + atsetüülsalitsüülhappe rühmas ja 924 patsienti (24,4%) 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%) klopidooreeli + 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 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 M ADP-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 atsetüülsalitsüülhapet (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) märkimisväärt erinevust surma, tromboosist tingitud šunteerimise või südamega seotud juhtumi esmasest liitulemusnäitajas. Klopidooreeli ja platseebo rühmas oli kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeks veritsemine; märkimisväärt erinevust veritsemise sageduses ei olnud. Selle uuringu ohutuse pikaajalisel jälgimisel täheldati, et 26 patsiendil, kellel oli šunt veel alles 1 aasta vanuses, said klopidooreeli kuni 18 kuuni. Sellel pikaajalisel jälgimisperioodil ei täheldatud ohutusega seotud uusi nähte.

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Klopidoorel imendub kiiresti pärast ühekordset ja korduvate annuste 75 mg ööpäevas suukaudset manustamist. Muutumatul kujul klopidooreli 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 klopidooreli metaboliitide eritumisest uriiniga.

Jaotumine

Klopidoorel ja peamine ringluses olev (inaktiivne) metaboliit seonduvad *in vitro* pöörduvalt inimese plasma proteiinidega (vastavalt 98% ja 94% ulatuses). Seondumine *in vitro* on küllastamatu kogu laia kontsentratsioonivahemiku ulatuses.

Biotransformatsioon

Klopidoorel metaboliseerub ulatuslikult maksas. *In vitro* ja *in vivo* metaboliseeritakse klopidoorel põhiliselt kahe metaboolse raja kaudu: üht vahendavad esteraasid ja see viib hüdrolüüsini inaktiivseks karboksüülhappe derivaadiks (85% tsirkuleerivast metaboliidist), teine toimub mitmete P450 tsütokroomide vahendusel. Esmalt metaboliseeritakse klopidoorel vahemetaboliidiks – 2-okso-klopidoorelik. Vahemetaboliit 2-okso-klopidooreli edasise metabolismi tulemusena tekib aktiivne metaboliit – klopidooreli tiolderivaat. Aktiivne metaboliit tekib peamiselt CYP2C19 vahendusel, millele aitavad kaasa mitmed teised CYP-ensüümid, k.a CYP1A2, CYP2B6 ja CYP3A4. Aktiivne tiolmetaboliit, mis on isoleeritud *in vitro*, seondub kiiresti ja pöördumatult trombotsüütide retseptoritega, pärssides sellega trombotsüütide agregatsiooni.

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

Eritumine

Suukaudse klopidooreli ^{14}C -ga märgistatud annuse manustamise järgselt inimesele eritus 120 tunni jooksul ligikaudu 50% uriiniga ja ligikaudu 46% väljaheitega. Pärast 75 mg annuse ühekordset manustamist suu kaudu on klopidooreli poolväärtusaeg ligikaudu 6 tundi. Peamise ringluses oleva (mitteaktiivse) metaboliidi eliminatsiooni poolväärtusaeg oli pärast ühekordset ja korduvat manustamist 8 tundi.

Farmakogeneetika

CYP2C19 osaleb nii aktiivse metaboliidi kui 2-okso-klopidooreli vahemetaboliidi tekkes. Klopidooreli 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 muid alleele CYP2C19*4, *5, *6, *7 ja *8 esineb harvem. Ensüümide väikese aktiivsusega patsiendil on kaks eelnevalt määratletud mittefunktsioneerivat alleeli. CYP2C19 väikese aktiivsusega genotüüpide publitseeritud esinemissagedused on ligikaudu 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 klopidooreli manustamist annuses 300 mg ja seejärel 75 mg üks kord ööpäevas ning annuses 600 mg ja seejärel 150 mg ööpäevas, kumbki kokku 5 päeva kuni

tasakaalukontsentratsiooni saavutamiseni. Ülikiire, ulatusliku ja vahepealse metabolismi korral ei olnud aktiivse metaboliidi süsteemses saadavuses ja keskmises trombotsüütide agregatsiooni pärssimises (*inhibition of platelet aggregation*, IPA) olulisi erinevusi. Ensüümide väikese aktiivsusega isikutel langes aktiivse metaboliidi süsteemne saadavus 63%...71%, võrreldes ulatusliku metabolismiga isikutega. Pärast manustamist annuses 300 mg/75 mg langes trombotsüütide ravivastus ensüümide väikese aktiivsusega isikutel keskmise IPA (5 µm ADP) alusel 24% (24 tundi) ja 37% (5. päev), võrreldes IPA-ga ensüümide suure aktiivsusega isikutel 39% (24 tundi) ja 58% (5. päev) ning vahepealse aktiivsusega isikutel 37% (24 tundi) ja 60% (5. päev). Pärast manustamist annuses 600 mg/150 mg oli ensüümide väikese aktiivsusega 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 suurem 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 klopidoogreeliga ravitud patsiendi kohta, et tasakaalukontsentratsiooni korral oli aktiivse metaboliidi süsteemne saadavus ensüümide vahepealse aktiivsusega isikutel 28% ja ensüümide väikese aktiivsusega isikutel 72% väiksem ning trombotsüütide agregatsiooni pärssimine (5 mikromooli ADP) langenud IPA väärtuste erinedes vastavalt 5,9% ja 21,4%, võrreldes ensüümide suure aktiivsusega isikutega.

CYP2C19 genotüübi mõju kliinilistele tulemusnäitajatele ei ole hinnatud prospektiivsetes randomiseeritud kontrolliga uuringutes. Teostatud on siiski mitmeid retrospektiivseid analüüse, et hinnata selle mõju klopidoogreeliga ravitavatele patsientidele, kelle kohta on olemas genotüüpiseerimisandmed (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 suure aktiivsusega isikutest, suurem südame-veresoonkonna haigusjuhtude (surm, müokardi infarkt, insult) või stenditromboosi esinemissagedus kui ulatusliku metabolismiga isikutel.

CHARISMA uuringus ja ühes kohordiuuringus (Simon) täheldati haigusjuhtude esinemissageduse tõusu ainult madala aktiivsusega isikutel, võrreldes suure aktiivsusega isikutega.

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

Ükski nimetatud analüüsist ei olnud piisavalt suur, et tuvastada olulist erinevust tulemusnäitajates ensüümide väikese aktiivsuse korral.

Eirirühmad

Nendes erirühmades ei ole klopidoogreeli aktiivse metaboliidi farmakokineetika teada.

Neerukahjustus

Klopidoogreeli korduvate 75 mg ööpäevaste annuste manustamisel raske neeruhaigusega patsientidele (kreatiniini kliirens 5...15 ml/min) oli ADP poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsiooni pärssimine võrreldes tervetel isikutel täheldatuga nõrgem (25%), kuid veritsusaja pikenemine sarnanes sellega, mida täheldati tervetel isikutel, kes said 75 mg klopidoogreeli ööpäevas. Lisaks oli kliiniline taluvus hea kõigil patsientidel.

Maksakahjustus

Klopidoogreeli 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 väike aktiivsus 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 muutusi maksas. Muutused ilmnesisid 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 klopidoogreeli raviannuse kasutamisel täheldatud mõju metabolismis osalevate maksaensüümide aktiivsusele.

Väga suurte annuste kasutamisel täheldati rotil ja paavianil seedetrakti häireid (gastriit, maoerosioonid ja/või oksendamine).

Kantserogeenset toimet ei ilmnenud klopidoogreeli 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).

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

Klopidoogreelil puudus toime isaste ja emaste rottide fertiilsusele, samuti ei avaldanud see rottidel ega küülikutel teratogeenset toimet. Lakteerivatele rottidele manustamisel põhjustas klopidoogreel järglase arengu kerge pidurdumise. Spetsiifilised farmakokineetilised uuringud radioaktiivselt märgistatud klopidoogreeliga on näidanud, et esialgne ühend või selle metaboliidid erituvad piima. Seetõttu ei saa välistada otsest (kerge toksilisus) või kaudset (maitse halvenemine) toimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Hüdroksüpropüülselluloos (E463)
Krospovidoon (tüüp A)
Hüdrogeenitud taimeõli
Naatriumlaaurüülsulfaat

Tableti kate

Laktoosmonohüdraat
Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 4000
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Indigokarmiini alumiiniumlakk (E132)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium üheannuselised perforeeritud lahtitõmmatavad blistrid, alumiinium/alumiinium perforeeritud üheannuselised blistrid ja HDPE pudelid polüpropüleenist korgiga või lastekindla polüpropüleenist korgiga ja silikageel desikandiga. Perforeeritud blistrid ja perforeeritud lahtikooritavad blistrid sisaldavad 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 või 100x1 õhukese polümeerikattega tabletti. Kalenderpakend alumiinium/alumiinium perforeeritud blistritega, mis sisaldab 28x1 õhukese polümeerikattega tabletti. Pudelid sisaldavad 30 või 100 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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/14/975/001	Karbid 14x1 õhukese polümeerikattega tabletiga üheannuselistes perforeeritud lahtitõmmatavates alumiinium/alumiinium blistrites
EU/1/14/975/002	Karbid 28x1 õhukese polümeerikattega tabletiga üheannuselistes perforeeritud lahtitõmmatavates alumiinium/alumiinium blistrites
EU/1/14/975/003	Karbid 30x1 õhukese polümeerikattega tabletiga üheannuselistes perforeeritud lahtitõmmatavates alumiinium/alumiinium blistrites
EU/1/14/975/004	Karbid 50x1 õhukese polümeerikattega tabletiga üheannuselistes perforeeritud lahtitõmmatavates alumiinium/alumiinium blistrites
EU/1/14/975/005	Karbid 84x1 õhukese polümeerikattega tabletiga üheannuselistes perforeeritud lahtitõmmatavates alumiinium/alumiinium blistrites
EU/1/14/975/006	Karbid 90x1 õhukese polümeerikattega tabletiga üheannuselistes perforeeritud lahtitõmmatavates alumiinium/alumiinium blistrites
EU/1/14/975/007	Karbid 100x1 õhukese polümeerikattega tabletiga üheannuselistes perforeeritud lahtitõmmatavates alumiinium/alumiinium blistrites
EU/1/14/975/008	HDPE pudelid 30 õhukese polümeerikattega tabletiga
EU/1/14/975/009	HDPE pudelid 100 õhukese polümeerikattega tabletiga
EU/1/14/975/010	Karbid 14 x1 õhukese polümeerikattega tabletiga perforeeritud alumiinium/alumiinium blistrites
EU/1/14/975/011	Karbid 28x1 õhukese polümeerikattega tabletiga perforeeritud alumiinium/alumiinium blistrites
EU/1/14/975/012	Karbid 30x1 õhukese polümeerikattega tabletiga perforeeritud alumiinium/alumiinium blistrites

EU/1/14/975/013	Karbid 50x1 õhukese polümeerikattega tabletiga perforeeritud alumiinium/alumiinium blistrites
EU/1/14/975/014	Karbid 84x1 õhukese polümeerikattega tabletiga perforeeritud alumiinium/alumiinium blistrites
EU/1/14/975/015	Karbid 90x1 õhukese polümeerikattega tabletiga perforeeritud alumiinium/alumiinium blistrites
EU/1/14/975/016	Karbid 100x1 õhukese polümeerikattega tabletiga perforeeritud alumiinium/alumiinium blistrites
EU/1/14/975/017	Karbid 28x1 õhukese polümeerikattega tabletiga perforeeritud alumiinium/alumiinium blistrites (kalenderpakend)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. veebruar 2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 11. november 2019

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

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Ungari

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Saksamaa

Balkanpharma Dupnitsa AD
3 Samokovsko Shosse Str.
Dupnitsa 2600
Bulgaaria

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP - LAHTITÖMMATAV PERFOREERITUD BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel ratiopharm 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
clopidogrelum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

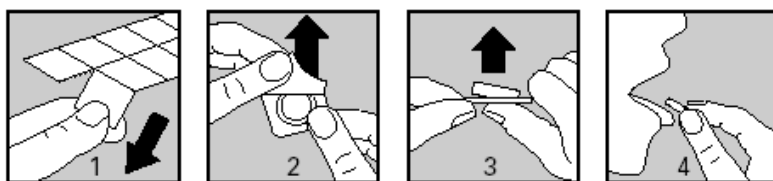
Sisaldab laktoosi. Lisainfo saamiseks vt infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne



1. Eraldage üks üksik blistriosa ülejäänud blistrist, rebides õrnalt piki seda ümbritsevat perforeeritud joont.
2. Eemaldage ettevaatlikult tõmmates kate.
3. Lükake tablett välja.
4. Pange tablett suhu ja neelake alla koos veega või muu vedelikuga.

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**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/975/001	14x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/975/002	28x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/975/003	30x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/975/004	50x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/975/005	84x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/975/006	90x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/975/007	100x1 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Clopidogrel ratiopharm 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP - TEISED PERFOREERITUD BLISTRID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Clopidogrel ratiopharm 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
clopidogrelum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainfo saamiseks vt infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/975/010	14x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/975/011	28x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/975/012	30x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/975/013	50x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/975/014	84x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/975/015	90x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/975/016	100x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/975/017	28x1 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Clopidogrel ratiopharm 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 või 100x1 õhukese polümeerikattega tabletti)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel ratiopharm 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
clopidogrelum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Teva B.V.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
KALENDERBLISTER (28x1 õhukese polümeerikattega tabletti)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel ratiopharm 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
clopidogrelum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Teva B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Kalendripäevad

E
T
K
N
R
L
P

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

Clopidogrel ratiopharm 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
clopidogrelum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainfo saamiseks vt infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/975/008	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/975/009	100 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Clopidogrel ratiopharm 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PUDELI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Clopidogrel ratiopharm 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
clopidogrelum

suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

30 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

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

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Clopidogrel ratiopharm ja milleks seda kasutatakse

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

Clopidogrel ratiopharm'i võtavad täiskasvanud verehüüvete (trombid) vältimiseks, mis tekivad kõvastunud veresoontes (arterites). Seda protsessi nimetatakse aterotromboosiks, mis võib viia aterotrombootiliste kahjustusteni (nagu insult, südameatakk või surm).

Teile on määratud Clopidogrel ratiopharm, 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 taastamaks vajalik verevool. Arst võib teile määrata veel atsetüülsalitsüülhapet (seda ravimit kasutatakse valuvaigisti, palavikulangetajana ning verehüüvete vältimiseks).
- teil on olnud insuldisümpptomid, mis taandusid lühikese aja jooksul (nimetatakse transitoorseks ajuisheemiaks) või kerge ajuinfarkt. Teie arst võib teile määrata ka ravi atsetüülsalitsüülhappega, millega alustab esimese 24 tunni jooksul.
- teie südamerütm on ebaregulaarne – seisund, mida nimetatakse südamekodade virvenduseks, – ja te ei saa võtta ravimeid, mida nimetatakse suukaudseteks antikoagulantideks (K-vitamiini antagonistid) – need hoiavad ära uute verehüüvete tekke ja takistavad olemasolevate hüüvete suurenemist. Teile peab olema öeldud, et selle seisundi korral on suukaudsed antikoagulandid tõhusamad kui atsetüülsalitsüülhape või kombineeritud ravi atsetüülsalitsüülhappe ja Clopidogrel ratiopharm'iga. Teie arst peab olema teile määranud Clopidogrel ratiopharm'i koos atsetüülsalitsüülhappega, kui te ei saa võtta suukaudseid antikoagulante ning teil ei ole suure verejooksu ohtu.

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

Clopidogrel ratiopharm'i ei tohi võtta

- kui olete klopidooreeli või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on tervisehäire, mis praegu põhjustab verejooksu, nagu maohaavand või ajusisene verejooks.
- kui te põete rasket maksahaigust.

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Clopidogrel ratiopharm'i võtmist pidage nõu oma arstiga:

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

Clopidogrel ratiopharm'i võtmise ajal:

- Te peate oma arstile rääkima, kui teile planeeritakse operatsiooni (k.a hambaravi).
- Samuti peate te otsekohe rääkima oma arstile, kui teil tekib haigusseisund (trombootiline trombotsütopeeniline purpura – 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 sisse või vigastate ennast, võib verejooksu peatumine võtta tavalisest rohkem aega. See on seotud teie ravimi toimega, kuna see takistab verehüüvete moodustumist. Väikeste sisselõigete või vigastuste korral, nt sisselõige habemeajamisel, ei ole tavaliselt muretsemiseks põhjust. Kui te siiski muretsete verejooksu pärast, peaksite koheselt võtma ühendust oma arstiga (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”).
- Teie arst võib määrata teile vereanalüüsid.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele, kuna see ei toimi.

Muud ravimid ja Clopidogrel ratiopharm

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

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

Eriti peate te rääkima oma arstile kui kasutate

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

- o tiklopidiini või teisi ravimeid, mis toimivad vereliistakutele;
- o selektiivset serotoniini tagasihaarde inhibiitorit (sh, kuid ei piirdu fluoksetiini ega fluvoksamiiniga), ravimeid, mida tavaliselt kasutatakse depressiooni raviks;
- o rifampitsiini (kasutatakse tõsiste infektsioonide raviks);
- omeprasooli või esomeprasooli, ravimeid, millega ravitakse maoärritust;
- flukonasooli või vorikonasooli, ravimeid, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks;
- efavirensi või teisi retroviirusvastaseid ravimeid (kasutatakse HIV-infektsiooni raviks);
- karbamasepiini, ravimit, mida kasutatakse epilepsia teatud vormide raviks;
- moklobemiidi, ravimit, mida kasutatakse depressiooni raviks;
- repagliniidi, ravimit, mida kasutatakse suhkurtõve raviks;
- paklitakseeli, ravimit, mida kasutatakse vähktõve raviks;
- opioide; ravi ajal klopidoogreeliga peate teavitama oma arsti enne teile mis tahes opioidi määramist (tugeva valu raviks);
- rosvastatiin (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks).

Kui teil on olnud tõsine valu rindkeres (ebastabiilne stenokardia või südameatakk), transitoorne ajuisheemia või kerge ajuinfarkt, võib arst teile määrata koos Clopidogrel ratiopharm'iga atsetüülsalitsüülhapet, ainet, mida sisaldavad paljud valu- ja palavikuvastased 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.

Clopidogrel ratiopharm koos toidu ja joogiga

Clopidogrel ratiopharm'i 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 te rasestute Clopidogrel ratiopharm'i võtmise ajal, konsulteerige otsekohe oma arstiga, kuna klopidoogreeli võtmine raseduse ajal ei ole soovitatav.

Te ei tohi imetada, kui te võtate seda ravimit.

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

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Clopidogrel ratiopharm ei mõjuta tõenäoliselt teie autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet.

Clopidogrel ratiopharm sisaldab laktoosi

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

Clopidogrel ratiopharm sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

3. Kuidas Clopidogrel ratiopharm'i võtta

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

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

Kui teil on olnud tugev valu rinnus (ebastabiilne stenokardia või südamelihaseinfarkt), võib teie arst 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) Clopidogrel ratiopharm'i. Seejärel on soovitatav annus üks 75 mg Clopidogrel ratiopharm'i tablett ööpäevas, nagu eespool kirjeldatud.

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

Clopidogrel ratiopharm'i tuleb võtta niikaua, kui arst teile seda välja kirjutab.

Palun pange tähele, et juhised tableti eemaldamiseks blistrist on esitatud lahtitõmmatavate blistrite välispakendil.

Kui te võtate Clopidogrel ratiopharm'i rohkem, kui ette nähtud

Teatage sellest kohe arstile või minge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda, sest teil on suurenenud risk verejooksu tekkimiseks.

Kui te unustate Clopidogrel ratiopharm'i võtta

Kui te unustate Clopidogrel ratiopharm'i annuse võtta, kuid see meenub teile 12 tunni jooksul ununenud annusest, võtke tablett otsekohe ja järgmine tablett võtke seejärel tavalisel ajal.

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

Kui kasutate pakendit, milles on 28 x1 tabletti, siis on teil võimalik kontrollida kuupäeva, millal te võtsite viimase Clopidogrel ratiopharm'i tableti. Selleks vaadake kalendrit, mis on trükitud blistrile.

Kui te lõpetate Clopidogrel ratiopharm'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 oma arstiga ühendust, kui teil esineb:

- Palavik, infektsiooni nähud või äärmine väsimus. Need võivad olla tingitud mõnede vererakkude taseme langemisest;
- Maksa probleemide nähud nagu naha ja/või silmade kollasus (kollatõbi), millega võib kaasneda nahaalune veritsus, mis väljendub nahaaluste väikeste punaste täppidena, ja/või segasus (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“);
- Suu turse või nahakahjustused nagu lööve ja sügelus, villid nahal. Need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud.

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoime Clopidogrel ratiopharm'i kasutamisel on verejooks.

Sellised verejooksud võivad olla mao või soolte verejooksuna, nahaaluse verevalumina, hematoomina (ebatavaline verejooks või nahaalune verevalum), ninaverejooksuna, vere esinemisena uriinis. Väiksel arvul juhtudel on teatatud silmasisese, koljusisese verejooksust, verejooksust kopsus või liigestes.

Kui märkate Clopidogrel ratiopharm'i võtmise ajal veritsusaja pikenemist

Kui te endale sisse lõikate või end vigastate, võib veritsuse peatumine võtta 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 on:

Sageli 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, pearinglus, 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), suulimaskesta turse, villid nahal, allergia nahal, suulimaskesta valulikkus (stomatiit), vererõhu langus, segasus, hallutsinatsioonid, liigesvalu, lihasvalu, toidumaitse muutused või maitsetundetus.

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

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

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Clopidogrel ratiopharm'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate mistahes silmaga nähtavat rikkumise 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 Clopidogrel ratiopharm sisaldab

- Toimeaine on klopidoogreel. Iga õhukese polümeerikatttega tablett sisaldab 75 mg klopidoogreeli (vesiniksulfaadina).

- Teised koostisosad on (vt lõik 2 „Clopidogrel ratiopharm sisaldab laktoosi“ ja „Clopidogrel ratiopharm sisaldab naatriumi“):
 - tableti sisu: laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, hüdroksüpropüülselluloos (E463), krospovidoon (tüüp A), hüdrogeenitud taimeõli ja naatriumlaurylsulfaat.
 - tableti kate: laktoosmonohüdraat, hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), makrogool 4000, punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172) ja indigokarmiini alumiiniumlakk (E132).

Kuidas Clopidogrel ratiopharm välja näeb ja pakendi sisu

- Õhukese polümeerikattega tabletid on heleroosad kuni roosad kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid. Tableti ühele küljel on pimetrükk number “93”. Tableti teisel küljel on pimetrükk number “7314”.
 - Clopidogrel ratiopharm on saadaval üheannuselistes alumiinium/alumiinium perforatsiooniga blisterites või HDPE pudelites, millel on polüpropüleenist kork või lapsekindel polüpropüleenist kork ning kaasas silikageelist desikant (kuivatusaine).
- Pakendi suurused:
- Alumiinium/alumiinium lahtitõmmatavad või mitte lahtitõmmatavad perforatsiooniga üksikannuse blisterid, mis sisaldavad 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 või 100x1 tabletti.
 - Kalenderpakend mitte lahtitõmmatavate blisteritega, mis sisaldab 28x1 tabletti.
 - Pudolid, mis sisaldavad 30 või 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

Tootjad

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Ungari

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Saksamaa

Balkanpharma Dupnitsa AD
3 Samokovsko Shosse Str.
Dupnitsa 2600,
Bulgaaria

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: +49 73140202

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,
Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā

Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland

Ireland

Tel: +44 2075407117

Infoleht on viimati uuendatud

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