

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel Viatris 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg klopidooreeli (besülaadina)

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,5 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Roosad, ümmargused, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Aterotrombootiliste haigusjuhtude sekundaarne preventatsioon

Klopidooreel 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 müokardi infarkti 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

Klopidooreel kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega on näidustatud

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

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)

Aterotrombootiliste ja trombemboolsete haigusjuhtude ärahoidmine südamekodade virvenduse korral

- Klopidooreel 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.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

- Täiskasvanud ja eakad

Klopidooreeli tuleb manustada ühekordse ööpäevase 75 mg annusena.

Ägeda koronaarsündroomiga patsiendid:

- ST segmendi elevatsioonita ägeda koronaarsündroomiga patsientidel (ebastabiilse stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt), alustatakse ravi klopidooreeliga 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 klopidooreeliga jätkatakse annusega 75 mg üks kord ööpäevas (koos atsetüülsalitsüülhappega 75...325 mg ööpäevas). Atsetüülsalitsüülhappe suuremad annused suurendavad verejooksu riski, mistõttu ei soovitata suuremaid atsetüülsalitsüülhappe annuseid kui 100 mg. Ravi optimaalne kestus ei ole teada. Kliiniliste uuringute tulemuste põhjal võiks soovitada kuni 12 kuud kestvat ravi ja maksimaalset efekti täheldati 3. kuul (vt lõik 5.1).
 - ST segmendi elevatsiooniga ägeda müokardi infarkti korral:
 - farmakoteraapiat saavatele patsientidele, kellele on näidustatud trombolüütiline/fibrinolüütiline ravi, peab klopidooreeli manustama 75 mg üks kord ööpäevas, alustades 300 mg küllastusannusega kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega koos trombolüütiliste ravimitega või ilma. Üle 75 aasta vanustel patsientidel peab alustama ravi klopidooreeliga ilma küllastusannuseta. Kombinatsioonravi peab alustama nii ruttu kui võimalik pärast sümptomite teket ning jätkama vähemalt 4 nädalat. Klopidooreeli 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 klopidooreeli 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 klopidooreeli küllastusannus 300 mg.
- Ravi tuleb jätkata klopidooreeli 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 klopidooreeli küllastusannuse 300 mg ja seejärel 75 mg klopidooreeli üks kord ööpäevas koos

atsetüülsalitsüülhappega 75 mg...100 mg üks kord ööpäevas. Ravi klopidooreli ja atsetüülsalitsüülhappega tuleb alustada 24 tunni jooksul haigusjuhu tekkest ning jätkata 21 ööpäeva, millele järgneb trombotsüütide agregatsiooni pärssiv ainuravi.

Südamekodade virvendusega patsientidele tuleb klopidooreli manustada ühekordse päevase annusena 75 mg. Peab alustama atsetüülsalitsüülhappe manustamist (75...100 mg ööpäevas) ja jätkama seda kombinatsioonis klopidooreliga (vt lõik 5.1).

Kui annus jääb vahele:

- ja tavapärasest plaanilisest manustamisajast on möödunud vähem kui 12 tundi, peab patsient võtma annuse otsekohe ja järgmise annuse tavapärasel plaanilisel ajal;
- ja möödunud on üle 12 tunni, peab patsient võtma järgmise annuse tavapärasel plaanilisel ajal ja ei tohi annust kahekordistada.

Patsientide erirühmad

- Eakad
ST-segmendi elevatsioonita äge koronaarsündroom (ebastabiilne stenokardia või Q-sakita müokardi infarkt):
 - 600 mg küllastusannust võib kaaluda < 75-aastastel patsientidel, kellele kavatsetakse teha perkutaanne koronaarne interventsioon (vt lõik 4.4).

ST-segmendi elevatsiooniga äge müokardi infarkt:

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

Patsiendid, kellel viiakse läbi esmane perkutaanne koronaarne interventsioon, ning patsiendid, kellel viiakse läbi perkutaanne koronaarne interventsioon enam kui 24 tundi pärast fibrinolüütilise ravi saamist:

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

- Lapsed
Klopidooreli ei soovitata kasutada lastel seoses efektiivsusega (vt lõik 5.1).
- Neerukahjustus
Neerukahjustusega patsientidel on kasutamise kogemus piiratud (vt lõik 4.4).
- Maksakahjustus
Mõõduka maksakahjustusega patsientidel, kellel võib olla verejooksu diatees (vt lõik 4.4), on kasutamise kogemus piiratud.

Manustamisviis

Suukaudne

Ravimit võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Veritsemine ja hematoloogilised häired

Veritsusohu ja hematoloogiliste kõrvaltoimete riski tõttu tuleb vererakkude arvu määrata ja/või kõiki muid vajalikke analüüse teha otsekohe, kui ravi ajal ilmnevad mingidki veritsusele viitavad kliinilised sümptomid (vt lõik 4.8). Samaselt teiste trombotsüütide agregatsiooni pärssivate ainetega peab olema ettevaatlik, ravides klopidoogreeliga patsiente, kellel on suurenenud veritsusohu trauma, operatsiooni või muude patoloogiliste seisundite tõttu, ja patsientide puhul, keda ravitakse atsetüülsalitsüülhappe, hepariini, glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorite või mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA), k.a Cox-2 inhibiitorid, selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega (SSRI), tugevate CYP2C19 indutseerijatega või teiste ravimitega, millega seondub veritsusohu, nt pentoksüfülliin (vt lõik 4.5). Suurenenud hemorraagiariski tõttu ei soovitata ägeda mittekardioemboolilise isheemilise insuldi või transitoorse ajuisheemiaga patsientidel insuldi sekundaarseks preventsooniks trombotsüütidevastast kolmikravi (klopidoogreel + atsetüülsalitsüülhape + dipüridamool) (vt lõik 4.5 ja lõik 4.8). Kõiki verejooksule viitavaid sümptomeid patsientidel tuleb väga hoolikalt jälgida, kaasa arvatud varjatud verejooksud, eriti ravi esimeste nädalate jooksul ja/või pärast invasiivset kardiaalset protseduuri või kirurgiat. Klopidoogreeli samaaegset kasutamist suukaudsete antikoagulantidega ei soovitata, kuna see võib suurendada veritsuse intensiivsust (vt lõik 4.5).

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

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

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

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

Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP)

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

Omandatud hemofiilia

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

Hiljutine ajuinfarkt

- *Ravi alustamine*
 - Väikse ajuinfarktiga või mõõduka kuni kõrge riskiga transitoorse ajuisheemiaga patsientidel tuleb alustada trombotsüütide agregatsiooni pärssivat kaksikravi (klopidogreeli ja atsetüülsalitsüülhappega) mitte hiljem kui 24 tunni jooksul pärast haigusjuhu algust.
 - Puuduvad andmed lühiajalise trombotsüütide agregatsiooni pärssiva ravi kasulikkuse ja riski suhte kohta väikse ajuinfarktiga või mõõduka kuni kõrge riskiga transitoorse ajuisheemiaga patsientidel, kellel on anamneesis (mittetraumaatilise) koljusisene verejooks.
 - Suure ajuinfarktiga patsientidel tuleb alustada ainuravi klopidogreeliga alles pärast 7 päeva möödumist haigusjuhu algusest.
- *Suure ajuinfarktiga (NIHSS >4) patsiendid*
Trombotsüütide agregatsiooni pärssivat kaksikravi ei soovitata andmete puudumise tõttu (vt lõik 4.1).
- *Väikse ajuinfarktiga või mõõduka kuni kõrge riskiga transitoorse ajuisheemiaga patsiendid, kellele on näidustatud või plaanis kirurgiline interventsioon.*
Puuduvad andmed, mis toetaksid trombotsüütide agregatsiooni pärssivat kaksikravi patsientidel, kellele on näidustatud pärgarteri endarterektomia või intravaskulaarne trombektomia, samuti patsientidel, kellel plaanitakse trombolüüsi või antikoagulantravi. Nendel juhtudel ei soovitata trombotsüütide agregatsiooni pärssivat kaksikravi.

Tsütokroom P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

CYP2C19 aktiivsust indutseerivate ravimite kasutamise ootuspäraseks tulemuseks on klopidogreeli aktiivse metaboliidi sisalduse tõus ja veritsusriski suurenemine. Ettevaatusabinõuna tuleb vältida CYP2C19 tugevalt indutseerivate ravimite samaaegset kasutamist (vt lõik 4.5).

CYP2C8 substraadid

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

Ristreaktiivne allergia

Patsientidel tuleb uurida varasemat ülitundlikkust tienopüridiinide (nt klopidogreel, tiklopidiin, prasugreel) suhtes, kuna on teatatud tienopüridiinide ristreaktiivsest allergiast (vt lõik 4.8). Tienopüridiinid 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 tienopüridiinide suhtes. Patsiente, kellel on varasemalt esinenud ülitundlikkus tienopüridiinide suhtes, on soovitatav hoolikalt jälgida ülitundlikkuse suhtes.

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Abiained

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

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukese polümeerikattega tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

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

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

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

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

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

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

Muu kaasuv ravi:

CYP2C19 indutseerijad

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

Rifampitsiin indutseerib tugevasti CYP2C19, põhjustades nii klopidogreeli aktiivse metaboliidi sisalduse tõusu kui ka trombotsüütide pärssimist, mis võib eriti suurendada veritsusriski.

Ettevaatusabinõuna tuleb vältida CYP2C19 tugevalt indutseerivate ravimite samaaegset kasutamist (vt lõik 4.4).

CYP2C19 inhibiitorid

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

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

Prootonpumba inhibiitorid (PPI):

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

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

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

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

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

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

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

Muud ravimid: Klopidogreeli ja teiste ravimitega on tehtud mitmeid kliinilisi uuringuid võimalike farmakodünaamiliste ja farmakokineetiliste koostoimete avastamiseks. Ühtegi kliiniliselt olulist farmakodünaamilist koostoimet ei täheldatud klopidogreeli samaaegsel manustamisel atenolooli,

nifedipiini või mõlema - atenolooli ja nifedipiiniga. Klopidooreeli farmakodünaamilist aktiivsust eriti ei mõjutanud samaaegne fenobarbitaali ega östrogeenide manustamine.

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

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

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

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

Sarnaselt teiste suukaudsete P2Y₁₂ inhibiitoritega võib opioidagonistide samaaegne manustamine aeglustada ja vähendada klopidooreeli imendumist eeldatavasti mao tühjenemise aeglustumise tõttu. Selle kliiniline tähtsus ei ole teada. Kaaluge parenteraalse tromboosivastase ravimi kasutamist ägeda koronaarsündroomiga patsientidel, kes saavad samaaegset ravi morfiini või teiste opioidagonistidega.

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kuna klopidooreeli kasutamise kohta raseduse ajall puuduvad kliinilised andmed, ei soovitata klopidooreeli ettevaatuse mõttes raseduse ajal kasutada.

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

Imetamine

Ei ole teada, kas klopidooreel eritub inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud, et klopidooreel eritub rinnapiima. Ettevaatusabinõuna ei tohi Clopidogrel Viatrix'ga ravi ajal rinnaga toitmist jätkata.

Fertiilsus

Klopidooreel ei mõjutanud fertiilsust loomkatsetes.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Klopidogreeli ohutust on uuritud enam kui 44000 patsiendil, kes osalesid kliinilistes uuringutes, kaasa arvatud enam kui 12 000 patsienti, keda raviti 1 aasta või kauem. Kokkuvõtvalt oli CAPRIE uuringus klopidogreel annuses 75 mg/ööpäevas võrreldav atsetüülsalitsüülhappe annusega 325 mg/ööpäevas sõltumata vanusest, soost ja rassist. CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT ja ACTIVE-A-nimelistes uuringutes täheldatud kliiniliselt olulisi reaktsioone käsitletakse alljärgnevalt. Lisaks kogemusele kliinilistest uuringutest, on täheldatud spontaanseid kõrvaltoimeid.

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

CAPRIE uuringus oli veritsuse esinemissagedus nii klopidogreeli kui ka atsetüülsalitsüülhappega ravitud patsientidel 9,3%. Tõsiste juhtude esinemissagedus oli klopidogreeli ja atsetüülsalitsüülhappega sarnane.

CURE uuringus ei lisandunud suurte verejooksude arv 7 päeva jooksul pärast koronaaršunteerimist klopidogreeli pluss atsetüülsalitsüülhappe rühma patsientidel, kes lõpetasid ravi viis päeva enne operatsiooni. Patsientidel kes jätkasid selle viie operatsioonini jäänud päeva jooksul ravi, oli verejooksu esinemine 9,6% klopidogreeli pluss atsetüülsalitsüülhappe grupis ja 6,3% platseebo pluss atsetüülsalitsüülhappe grupis.

CLARITY uuringus suurenes veritsuste üldine esinemissagedus klopidogreeli pluss atsetüülsalitsüülhappe grupis, võrreldes platseebo pluss atsetüülsalitsüülhappe grupiga. Suurte verejooksude esinemissagedus oli mõlemas grupis samaväärne. Sama täheldati lähteomaduste ning fibrinolüütilise või hepariinravi alusel määratletud patsientide alagruppides.

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

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

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

Kõrvaltoimete tabel

Kliinilistes uuringutes või spontaanselt registreeritud teised kõrvaltoimed on loetletud alljärgnevas tabelis. Nende esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv, teadmata*
Vere ja lümfisüsteemi häired		Trombotsütopeenia, leukopeenia, eosinofiilia	Neutropeenia, sh raske neutropeenia	Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP) (vt lõik 4.4), aplastiline aneemia, pantsütopeenia, agranulotsütoos, raske trombotsütopeenia, omandatud A hemofiilia, granulotsütopeenia, aneemia
Südame häired				Kounise sündroom (vasospastiline allergiline stenokardia; allergiline müokardiinfarkt) osana ülitundlikkusreaktsioonist klopidoogreelile*
Immuunsüsteemi häired				Seerumtõbi, anafülaktoidsed reaktsioonid, ravimi ristreaktiivne ülitundlikkus tienopüridiini vahel (nt tiklopidiin, prasugreel) (vt lõik 4.4)*, insuliini autoimmuunse sündroom, mis võib põhjustada tõsist hüpotüreoidismiat, eriti HLA DRA4 allotüübiga (esineb sagedamini Jaapani populatsioonis)* patsientidel
Psühhiaatrilised häired				Hallutsinatsioonid, segasus
Närvisüsteemi häired		Koljusisene verejooks (mõnel juhul lõppes surmaga), peavalu, paresteesia, peeringlus		Maitsetundlikkuse häired, maitsetundetus
Silma kahjustused		Tõsised veritsused silmast (konjunktivaalne, silma, reetina)		
Kõrva ja labürindi kahjustused			Vertiigo	
Vaskulaarsed häired	Hematoom			Tõsine hemorraagia, operatsioonihäava veritsus, hematoom, vaskuliit, hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Epistaksis			Respiratoorse trakti veritsus (hemoptüüs, kopsuveritsus), bronhospasm, interstitsiaalne pneumoniit, eosinofiilne pneumoonia
Seedetrakti häired	Seede-trakti veritsus, diarröa, kõhuvalu, düspepsia	Maohaavand ja duodenaalhaavand, gastriit, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, meteorism	Retro-peritoneaalne veritsus	Letaalse lõppega seedetrakti ja retroperitoneaalne veritsus, pankreatiit, koliit (sealhulgas haavandiline või lümfotsütaarne koliit), stomatiit

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv, teadmata*
Maksa ja sapiteede häired				Äge maksakahjustus, hepatiit, maksafunktsiooni ebataavalised näitajad
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Verevalum	Lööve, sügelemine, naha veritsemine (purpur)		Bulloosne dermatiit (toksiline epidermise nekrolüüs, Stevens-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, äge <u>generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (ingl AGEP)</u>), angioödeem, ravimist tingitud ülitundlikkussündroom, ravimist tingitud lööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (ingl DRESS), erütematoosne või eksfoliatiivne lööve, urtikaaria, ekseem, lame lihhen
Reproduktiiv-süsteemi ja rinnanäärme häired			Günekomastia	
Lihask-skeleti, sidekoe ja luu kahjustused				Lihask-skeleti veritsus (hemartroos), artriit, artralgia, müalgia
Neerude ja kuseteede häired		Hematuuria		Glomerulonefriit, kreatiniini tõus veres
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha veritsus			Palavik
Uuringud		Veritsusaja pikenedamine, neutrofiilide arvu langus, trombotsüütide arvu langus		

* Informatsioon seotud klopidoogreeli „teadmata“ esinemissagedusega.

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 pikenedamisele ja järgnevatele veritsustüsistustele. Veritsemise tekkimisel tuleb kaaluda vastavat ravi.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

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

Farmakodünaamilised toimed

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

Äsjane müokardi infarkt (MI), äsjane insult või väljakujunenud perifeersete arterite haigus

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

Klopidogreel vähendas oluliselt uute isheemiajuhtude teket (kombineeritud tulemusnäitaja: müokardiinfarkt, ajuinfarkt ja surm vaskulaarsetel põhjustel) võrreldes atsetüülsalitsüülhappega. Ravikavatsuse alusel tehtud analüüsis täheldati 939 juhtu klopidogreeli rühmas ja 1020 juhtu atsetüülsalitsüülhappe rühmas (suhtelise riski vähenemine (RRR) 8,7%, [95% CI: 0,2...16,4]; p=0,045), mis tähendab, et iga 1000 patsiendi kohta, keda raviti kaks aastat, välditi veel 10-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 alarühmaanalüüsis täheldati kõige suuremat efekti (statistiliselt olulist, p=0,003) patsientidel, kes kaasati uuringusse PAD alusel (eriti neil, kellel anamneesis oli ka müokardi infarkt) (RRR=23,7%; CI: 8,9...36,2), väiksemat efekti (ei erinenud oluliselt atsetüülsalitsüülhappe rühmast) täheldati insuldi patsientidel (RRR=7,3%; CI: -5,7...18,7 [p=0,258]). Patsientidel, kes kaasati uuringusse ainult hiljutise müokardiinfarkti põhjal,

andis klopidooreel halvemaid tulemusi kui atsetüülsalitsüülhape, kuid erinevus ei olnud statistiliselt oluline (RRR=-4,0%; CI: -22,5...11,7 [p=0.639]). Lisaks viitas alarühmade analüüs vanuse järgi sellele, et klopidooreeli efekt oli üle 75 aastastel patsientidel nõrgem kui patsientidel vanusega ≤75 aastat.

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

Äge koronaarsündroom

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

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

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

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

Erinevate näitajatega (nt ebastabiilne stenokardia, või Q-sakita müokardiinfarkt, madal või kõrge risk, diabeet, revaskularisatsiooni vajadus, vanus, sugu jne) patsiendirühmade tulemused olid vastavuses esmase analüüsi tulemustega. Eriti näitasid post-hoc analüüsi andmed 2172 patsiendi kohta (17% CURE kogupopulatsioonist), kellele paigaldati koronaarstent (stent-CURE), et võrreldes platseeboga näitas klopidooreel 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 refraktoorne isheemia). Veelgi enam, klopidooreeli ohutusprofiil selle alagrupi patsientidel ei toonud esile ühtki erilist probleemi. Seega vastavad selle alarühma tulemused uuringu üldistele tulemustele.

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

ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkt

ST segmendi elevatsiooniga ägeda MI-ga (STEMI) patsientidel uuriti klopidooreli efektiivsust ja ohutust 2 randomiseeritud platseebo-kontrollitud topeltpimeetodil 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 klopidooreli (300 mg küllastusannus, seejärel 75 mg/päevas, n=1752) või platseebot (n=1739), mõlemat kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega (küllastusannus 150...325 mg, seejärel 75...162 mg/päevas), fibrinolüütilise ravimi ja vajadusel hepariiniga. Patsiente jälgiti 30 päeva. Esmase kombineeritud tulemusnäitaja oli infarktiga seotud arterisulgus angiogrammis enne haiglast väljakirjutamist, surm või korduv MI enne koronaarangiograafiat. Patsientidel, kellel ei teostatud koronaarangiograafiat, oli esmane tulemusnäitaja surm või korduv müokardi infarkt 8 päeva jooksul või enne haiglast väljakirjutamist. Patsiendipopulatsioonis oli ≥ 65 -aastaseid naisi 19,7% ja mehi 29,2%. Kokku 99,7% patsientidest sai fibrinolüütikume (fibriinspetsiifilisi 68,7% ja mittespetsiifilisi 31,1%), 89,5% hepariini, 78,7% beetablokaatoreid, 54,7% AKE inhibiitoreid ja 63% statiine.

Viisteist protsenti (15,0%) patsientidest klopidooreli rühmas ja 21,7% platseeborühmas jõudis esmase tulemusnäitajani, mis tähendab absoluutse riski vähenemist 6,7% ja sündmuse tekke tõenäosuse vähenemist 36% klopidooreli kasuks (95% CI: 24,47%; $p < 0,001$), peamiselt infarktiga seotud arterisulguse 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 klopidooreli 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 klopidooreliga võrreldes 6,2%-ga platseeborühmas, OR: 0,54; 95% CI: 0,35...0,85; $p = 0,008$). Klopidooreli 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 klopidooreliga 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 klopidooreliga võrreldes 1,9%-ga platseeborühmas, $p > 0,99$). Selle analüüsi leiud toetavad klopidooreli küllastusannuse varajast kasutamist STEMI korral ja rutiinse eelneva klopidooreliga ravi strateegiat patsientidel, kellele tehakse perkutaanne koronaarne interventsioon.

2x2 faktorilise ülesehitusega COMMIT uuringus osales 45852 patsienti, kellel MI kahtlusele viitavate sümptomite algusest oli möödunud kuni 24 tundi ja EKG-s olid seda toetavad muutused (st ST elevatsioon, ST depressioon või His'i kimbu vasaku sääre blokaad). Patsientidele manustati klopidooreli (75 mg/päevas, n=22961) või platseebot (n=22891), kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega (162 mg/päevas) 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.

Klopidoorel vähendas oluliselt mistahes põhjusel surma suhtelist riski 7% ($p=0,029$) ja reinfarktist, insuldist ja surmast koosneva kombineeritud tulemusnäitaja suhtelist riski 9% ($p=0,002$), mis tähendab absoluutse riski vähenemist vastavalt 0,5% ja 0,9%. Kasu täheldati juba 24 tunni jooksul, sõltumata east, soost, fibrinolüütikumide manustamisest või mitte.

Klopidogreeli 600 mg küllastusannus ägeda koronaarsündroomiga patsientidel, kellele tehakse perkutaanne koronaarne interventsioon

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

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

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

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

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

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

STEMI-ga patsientide pikaajaline (12 kuud) ravi klopidoogreeli pärast perkutaanset koronaarset interventsiooni

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

See randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring viidi läbi Ameerika Ühendriikides ja Kanadas, et hinnata klopidoogreeli pikaajalise (12 kuud) ravi kasu pärast perkutaanset koronaarset interventsiooni. Uuringus randomiseeriti 2116 patsienti saama kas 300 mg klopidoogreeli 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 klopidoogreeli. Alates 29. päevast kuni 12 kuu täitumiseni said klopidoogreeli rühma patsiendid 75 mg klopidoogreeli ööpäevas ja kontrollrühma patsiendid said platseebot. Mõlemad rühmad said kogu uuringu kestel atsetüülsalitsüülhapet (81 kuni 325 mg ööpäevas). 1 aasta pärast täheldati klopidoogreeli 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 märkimisväärset suurte verejooksude (8,8% klopidoogreeli- versus 6,7% platseeborühmas, p = 0,07) ega väikeste verejooksude (5,3% klopidoogreeli- versus 5,6% platseeborühmas, p = 0,84) määra suurenemist. Selle uuringu peamiseks leiuks oli, et klopidoogreeli 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) mittehalmemust võrreldes 12 kuud kestva DAPT-ga pärast ravimit vabastava stendi implanteerimist. Uuring hõlmas 1443 implantatsioonipatsienti, kes randomiseeriti saama kas 6 kuud kestvat DAPT-d (100...200 mg atsetüülsalitsüülhapet ööpäevas pluss 75 mg klopidoogreeli 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 klopidoogreeli 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 halmem kui 12 kuu DAPT.

Üleminek nõrgema toimega P2Y₁₂ inhibiitorile ägeda koronaarsündroomi ravis (ravi de eskaleerimine)

Üleminekut tugevamatoimeliselt P2Y₁₂ retseptori antagonistilt klopidoogreelile koos aspiriiniga pärast ägeda koronaarsündroomi akuutset faasi on uuritud kahes juhuslikustatud, uurija rahastatud, kliiniliste tulemusnäitajatega uuringus TOPIC ja TROPICAL-ACS.

Potentsemate P2Y₁₂ inhibiitorite tikagreloori ja prasugreeli poolt tagatud kliiniline eelis murrangulistes uuringutes on seotud korduvate isheemiliste juhtude olulise vähenemisega (sh äge ja alaäge stendi tromboos (ST), MI ja edasilükkamatu revaskularisatsioon). Kuigi isheemiline kasu oli sarnane kogu esimese aasta jooksul, siis isheemiliste kordusjuhtude vähenemine pärast ägedat koronaarsündroomi oli suurim esimestel päevadel ravi alustamise järgselt. Samas näitasid *post-hoc* analüüsid potentsemate P2Y₁₂ inhibiitorite kasutamisel statistiliselt olulist veritsusriski tõusu peamiselt säilitusravi faasis (pärast esimest kuud ägeda koronaarsündroomi järgselt). Uuringute TOPIC ja TROPICAL-ACS eesmärk oli selgitada, kuidas vähendada verejooksu ning samaaegselt säilitada efektiivsust.

TOPIC *Timing of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*) (Trombotsüütide inhibeerimise ajastamine ägeda koronaarsündroomi järgselt)

Sellesse randomiseeritud pimendamata uuringusse kaasati ägeda koronaarsündroomiga patsiendid, kellele oli näidustatud perkutaanset koronaarinterventsiooni (PCI). Patsientidele, kes tarvitasid aspiriini ja potentset P2Y₁₂ blokaatorit ning kellel ei esinenud esimese kuu jooksul ühtegi kõrvaltoimet, määrati kas fikseeritud doosis aspiriin koos klopidoogreeliga (vähendatud kaksikantiagregantravi (DAPT)) või nende endise ravi jätkamine (muutmata DAPT).

Kokku analüüsiti 645 patsienti 646-st ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkt (STEMI), või ST-segmendi elevatsioonita müokardiinfarkt (NSTEMI) või ebastabiilse stenokardiaga patsiendid (vähendatud DAPT (n=322), muutmata DAPT (n=323)). Ühe aasta pärast kontrolliti 316 vähendatud DAPT grupi patsienti (98,1%) ning 318 muutmata DAPT grupi patsienti (98,5%). Jälgimisperioodi mediaan mõlema grupi jaoks oli 359 päeva. Uuritud kohordi näitajad olid mõlemas grupis sarnased.

Peamine tulemusnäitaja (kombinatsioon kardiovaskulaarsuremusest, insuldist, edasilükkamatust revaskularisatsioonist ja BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*) (Veritsuse Akadeemiline Teaduskonsortsium) veritsuskategooriast ≥ 2 1 aasta pärast ägedat koronaarsündroomi) esines 43 patsiendil (13,4%) vähendatud DAPT grupis ja 85 patsiendil (26,3%) muutmata DAPT grupis ($p < 0,01$). See statistiliselt oluline erinevus oli peamiselt põhjustatud vähematest veritsustest, erinevust isheemilistes tulemusnäitajates ei olnud ($p = 0,36$), samas BARC ≥ 2 veritsusi esines harvem vähendatud DAPT ravi grupis (4,0%) vs 14,9% muutmata DAPT grupis ($p < 0,01$). Kõigile BARC kriteeriumitele vastavaid veritsusi esines 30 patsiendil (9,3%) vähendatud DAPT grupis ja 76 patsiendil (23,5%) muutmata DAPT grupis ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibitor on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*) (Trombotsüütide inhibeerimise tundlikkuse testimine kroonilise antiagregantravi korral ägeda koronaarsündroomi ravis)

Sellesse randomiseeritud pimendamata uuringusse kaasati 2610 positiivse biomarkeriga ägeda koronaarsündroomi patsienti pärast edukat PKI-d. Patsiendid randomiseeriti ning neile määrati kas prasugreel 5 või 10 mg/p (päevadel 0-14) (n=1306) või prasugreel 5 või 10 mg/p (päevadel 0-7) ning seejärel deeskaleeriti klopidoogreelini 75 mg/p (päevadel 8-14) (n=1304), lisaks määrati patsientidele ka aspiriin (<100 mg/päevas). 14. päeval teostati trombotsüütide funktsiooni uuringud (PFT). Patsiendid, kes tarvitasid ainult prasugreeli, jätkasid prasugreeliga veel 11,5 kuud.

Algselt prasugreeli ning seejärel klopidoogreeli saanud patsientidel teostati trombotsüütide kõrge reaktiivsuse (HRP) uuring. Kui HRP ≥ 46 ühiku, siis määrati patsientidele uuesti prasugreel 5 või 10 mg/p järgnevas 11,5 kuuks. Kui HRP <46 ühiku, siis patsiendid jätkasid klopidoogreeliga 75 mg/p järgnevas 11,5 kuud. Seega, algselt prasugreeli ja seejärel klopidoogreeli saanud patsiendid said edaspidi kas prasugreeli (40%) või klopidoogreeli (60%). Kõik patsiendid jätkasid aspiriiniga ning neid jälgiti ühe aasta jooksul.

Peamine tulemusnäitaja (avaldumuse kombinatsioon CV suremusest, MI-st, insuldist ja BARC veritsuskategooriast ≥ 2 12 kuu pärast) oli mõlemas grupis samaväärne. Üheksakümne viiel patsiendil (7%) algselt prasugreeli ning seejärel klopidoogreeli saanud patsientide grupist ning 118 patsiendil (9%) kontrollgrupist (p non-inferiority=0,0004) esines juht. Prasugreelilt klopidoogreelile ülemineku grupis ei esinenud isheemiliste juhtude kombineeritud riski suurenemist (2,5% prasugreelilt klopidoogreelile ülemineku grupis vs 3,2% kontrollgrupis, p non-inferiority=0,0115) ega sekundaarse tulemusnäitaja BARC veritsust ≥ 2 (5% prasugreelilt klopidoogreelile ülemineku grupis vs 6% kontrollgrupis ($p = 0,23$)). Kõikide veritsusjuhtude (BARC kategooria 1-5) kumulatiivne avaldumus prasugreelilt klopidoogreelile ülemineku grupis oli 9% (114 juhtu) vs 11% (137 juhtu) kontrollgrupis ($p = 0,14$).

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

Trombotsüütide agregatsiooni pärssiv kaksikravi klopidoogreeli ja atsetüülsalitsüülhappe kombinatsiooniga, et ära hoida insulti pärast ägedat väikest ajuinfarkti või mõõduka 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 klopidooreliga).

See juhuslikustatud topeltpimemeetodil platseebokontrolliga mitmekeskuseline uuring hõlmas 5170 hiina rahvusest, transitoorse ajuisheemiaga (ABCD2 skoor ≥ 4) või ägeda väikse ajuinfarktiga (NIHSS ≤ 3) patsienti. Mõlema uuringurühma patsientidele manustati 1. päeval atsetüülsalitsüülhapet (uuringuarsti otsusel oli annus vahemikus 75 mg kuni 300 mg). Klopidooreli ja atsetüülsalitsüülhappe rühma juhuslikustatud patsientidele manustati 1. päeval klopidooreli küllastusannus 300 mg, misjärel manustati klopidooreli 75 mg ööpäevas alates 2. kuni 90. päevani ja atsetüülsalitsüülhapet 75 mg ööpäevas alates 2. kuni 21. päevani. Atsetüülsalitsüülhappe rühma juhuslikustatud patsientidele manustati klopidooreli 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%) klopidooreli 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%) klopidooreli ja atsetüülsalitsüülhappe rühmas, võrreldes 295 patsiendiga (11,4%) atsetüülsalitsüülhappe rühmas (HR 0,67; 95% usaldusvahemik 0,56...0,81; $p < 0,001$). Hemorraagiline insult tekkis 8 patsiendil (0,3%) kummaski rühmas. Mõõdukas kuni raske hemorraagia tekkis seitsmel patsiendil (0,3%) klopidooreli ja atsetüülsalitsüülhappe rühmas ja kaheksal patsiendil (0,3%) atsetüülsalitsüülhappe rühmas ($p = 0,73$). Mis tahes veritsusjuhtude määr oli 2,3% klopidooreli ja atsetüülsalitsüülhappe rühmas, võrreldes 1,6% atsetüülsalitsüülhappe rühmas (HR 1,41; 95% usaldusvahemik 0,95...2,10; $p = 0,09$).

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

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

Esmase efektiivsuse liitulemusnäitaja hõlmas suuri isheemilisi haigusjuhte (ajuinfarkt, müokardiinfarkt või surm veresoonkonna isheemilise haigusjuhu tõttu) 90 päeva jooksul. See tekkis 121 patsiendil (5,0%), kes said ravi klopidooreli ja atsetüülsalitsüülhappega, võrreldes 160 patsiendiga (6,5%), kes said ravi ainult atsetüülsalitsüülhappega (HR 0,75; 95% usaldusvahemik 0,59...0,95; $p = 0,02$). Teise tulemusnäitajana tekkis ajuinfarkt 112 patsiendil (4,6%) klopidooreli ja atsetüülsalitsüülhappega ravitutest, võrreldes 155 patsiendiga (6,3%) ainult atsetüülsalitsüülhappega ravitutest (HR 0,72; 95% usaldusvahemik 0,56...0,92; $p = 0,01$). Esmase ohutuse tulemusnäitaja – suur verejooks – tekkis 23 patsiendil 2432 patsiendist (0,9%), kes said ravi klopidooreli 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 klopidooreli 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 ajalist jaotus sõltuvalt ravirühmast CHANCE ja POINT uuringutes.

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

Südamekodade virvendus

ACTIVE uuringuprogrammi eraldi uuringutesse ACTIVE-W ja ACTIVE-A kaasati südamekodade virvendusega (AF) patsiente, kellel oli vähemalt üks vaskulaarsete haigusjuhtude riskifaktor. Kaasamiskriteeriumite põhjal kaasasid arstid patsiente ACTIVE-W uuringusse, kui patsientidele oli näidustatud ravi K-vitamiini antagonistiga (VKA, nt varfariin). ACTIVE-A uuringusse kaasati patsiente, kes ei olnud võimelised saama ravi VKA-dega või ei soovinud seda.

ACTIVE-W uuring näitas, et hüübimisvastane ravi K-vitamiini antagonistidega oli efektiivsem kui ravi klopidogreeli ja atsetüülsalitsüülhappega.

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

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

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

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

41,8% patsiendipopulatsioonist olid naised. Keskmine 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 (2,4%) platseebo + atsetüülsalitsüülhappe rühmas, suhtelise riski vähenemine 11,1% (95% CI: 2,4% kuni 19,1%; $p=0,013$), peamiselt insultide esinemissageduse suure languse tõttu. Insult tekkis 296 patsiendil (7,8%) 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 MADP-indutseeritud trombotsüütide agregatsioon), mis oli võrreldav klopidooreeli 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) märkimisväärset erinevust surma, tromboosist tingitud šunteerimise või südamega seotud juhtumi esimeses liitlulemusnäitajas. Klopidooreeli ja platseebo rühmas oli kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeks veritsemine; märkimisväärset erinevust veritsemise sageduses ei olnud. Selle uuringu ohutuse pikaajalisel jälgimisel täheldati, et 26 patsiendil, kes said klopidooreeli esimesest eluaastast kuni 18 kuuni, oli šunt alles. Sellel pikaajalisel jälgimisperioodil ei täheldatud ohutusega seotud uusi nähte.

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Klopidooreel imendub kiiresti pärast ühekordset ja korduvat manustamist suu kaudu annuses 75 mg/päevas. Muutumatult klopidooreeli 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 klopidooreeli metaboliitide eritumisest uriiniga.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

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

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

Eritumine

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

Farmakogeneetika

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

CYP2C19*1 alleel vastab täielikult toimivale metabolismile, kuid CYP2C19*2 ja CYP2C19*3 alleelid on mittefunktsionaalsed. Enamikul valgenahalistest (85%) ja asiaatidest (99%) on puudulik metabolism seotud CYP2C19*2 ja CYP2C19*3 alleelidega. Vähenenud metabolismiga seotud muud alleelid on CYP2C19*4, *5, *6, *7 ja *8. Puuduliku metabolismiga patsiendil on kaks eelnevalt määratletud mittefunktsioneerivat alleeli. CYP2C19 puuduliku metaboliseerimisvõimega genotüüpide publitseeritud esinemissagedused on 2% valgenahalistel, 4% mustanahalistel ja 14% asiaatidel. On olemas diagnostilised proovid patsiendi CYP2C19 genotüübi määramiseks.

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

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

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

TRITON-TIMI 38 ja 3 kohordiuuringus (Collet, Sibbing, Giusti) oli kombineeritud patsiendigrupis, mis koosnes vahepealse või puuduliku metabolismiga isikutest, kõrgem südame-veresoonkonna haigusjuhtude (surm, müokardi infarkt, insult) ja stenditromboosi esinemissagedus kui ulatusliku metabolismiga isikutel.

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

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

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

Eripopulatsioonid

Nendes eripopulatsioonides ei ole klopidoogreeli aktiivse metaboliidi farmakokineetika teada.

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Rass

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

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

Klopidoogreelil puudus efekt isaste ja emaste rottide fertiilsusele, samuti ei avaldanud ta ei rottidel ega küülikutel teratogeenset toimet. Imetavatele rottidele manustamisel põhjustas klopidoogreel järglase arengu kerge pidurdumise. Spetsiifilised farmakokineetilised uuringud radioaktiivselt märgistatud

klopidogreeliga on näidanud, et esialgne ühend või tema metaboliidid erituvad piima. Seetõttu ei saa välistada otsest (kerge toksilisus) või kaudset (maitse halvenemine) toimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sisu:

Hüdroksüpropüülselluloos (E463)
Mannitool (E421)
Krospovidoon (A-tüüp)
Tsitrushappe monohüdraat
Makrogool 6000
Mikrokristalne tselluloos
Steariinhape
Naatriumstearüülfumaraat

Tableti kate:

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

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valged PVC/PE/PVDC-alumiiniumfooliumist blistrid.

Pakendid, mis sisaldavad 7, 14, 28, 30, 30 x 1 (üksikannus), 50, 50 x 1 (üksikannus), 56, 84, 90 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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/09/568/001 7 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PE/PVDC/alumiiniumist blistris ja karbis
EU/1/09/568/002 14 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PE/PVDC/alumiiniumist blistris ja karbis
EU/1/09/568/003 28 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PE/PVDC/alumiiniumist blistris ja karbis
EU/1/09/568/004 30 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PE/PVDC/alumiiniumist blistris ja karbis
EU/1/09/568/005 50 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PE/PVDC/alumiiniumist blistris ja karbis
EU/1/09/568/006 56 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PE/PVDC/alumiiniumist blistris ja karbis
EU/1/09/568/007 84 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PE/PVDC/alumiiniumist blistris ja karbis
EU/1/09/568/008 90 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PE/PVDC/alumiiniumist blistris ja karbis
EU/1/09/568/009 100 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PE/PVDC/alumiiniumist blistris ja karbis
EU/1/09/568/019 30 x 1 õhukese polümeerikattega tablett PVC/PE/PVDC/alumiiniumist blistris ja karbis
EU/1/09/568/020 50 x 1 õhukese polümeerikattega tablett PVC/PE/PVDC/alumiiniumist blistris ja karbis

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 16.10.2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18.09.2014

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 VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- 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 VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PVC/PE/PVDC/alumiiniumist blistrite KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Clopidogrel Viatris 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
clopidogrelum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi. Täiendav info vt infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
30 x 1 õhukese polümeerikattega tablett
50 x 1 õhukese polümeerikattega tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/568/001-009
EU/1/09/568/019-020

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

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

Clopidogrel Viartis 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 KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel Viatris 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
clopidogrelum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatris Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Clopidogrel Viatris 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid klopidogreel

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

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu 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 Viatris ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Clopidogrel Viatris võtmist
3. Kuidas Clopidogrel Viatris't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Clopidogrel Viatris't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Clopidogrel Viatris ja milleks seda kasutatakse

Clopidogrel Viatris sisaldab klopidogreeli ja kuulub trombotsüütide agregatsiooni pärssivate ravimite rühma. Trombotsüüdid on väga väikesed vere vormelemendid, mis vere hüübimisel kleepuvad kokku. Vältides sellist kokkukleepumist, vähendavad antiagregandid verehüüvete moodustumise võimalust (seda protsessi nimetatakse tromboosiks).

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

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

- teil on arterite seinte jäigastumine (tuntud kui ateroskleroos) ja
- teil on eelnevalt olnud südameatakk, insult või perifeersete arterite haigus, või
- te olete tundnud tõsist valu rindkeres, mida nimetatakse "ebastabiilne stenokardia" või "südamelihase infarkt" (südameatakk). Sellise seisundi raviks võidakse paigaldada umbunud või kitsenenud arterisse võrkтору taastamiseks vajalik verevool. Arst võib teile määrata veel atsetüülsalitsüülhapet (seda ravimit kasutatakse valuvaigisti, palavikulangetajana ning verehüüvete vältimiseks).
- teil on olnud insuldisümptomid, 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 Viatris'ga. Teie arst peab olema teile määranud Clopidogrel Viatris koos atsetüülsalitsüülhappega, kui te ei saa võtta suukaudseid antikoagulante ning teil ei ole suure verejooksu ohtu.

2. Mida on vaja teada enne Clopidogrel Viatris võtmist

Clopidogrel Viatris't ei tohi võtta

- kui olete klopidooreeli või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil esineb tervisehäire, millega võib kaasneda verejooks näiteks maohaavandist või ajusiseselt;
- kui te põete rasket maksahaigust.

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui teil esineb mõni allpool nimetatud seisund, peate sellest enne Clopidogrel Viatris kasutamist arstile rääkima:

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

Clopidogrel Viatris võtmise ajal:

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

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele, kuna see ei toimi.

Muud ravimid ja Clopidogrel Viatris

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

Teised ravimid võivad mõjutada Clopidogrel Viatris kasutamist või vastupidi.

Eriti peate te rääkima oma arstile kui kasutate

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

- o tavaliselt depressiooni raviks kasutatavaid ravimeid: selektiivse toimega serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (k.a fluoksetiin või fluvoksamiin jt),
- o rifampitsiin (kasutatakse tõsiste infektsioonide raviks),
- omeprasooli või esomeprasooli, ravimeid, millega ravitakse maoärritust,
- flukonasooli või vorikonasooli, ravimeid, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks,
- efavirensi või teisi retroviirusvastaseid ravimeid, mida kasutatakse HIV (inimese immuunpuudulikkuse viirus) infektsiooni raviks ,
- karbamasepiini, ravimit, mida kasutatakse epilepsia teatud vormide raviks,
- moklobemiidi, ravim, mida kasutatakse depressiooni raviks.
- repagliniidi suhkurtõve raviks,
- kasvaja ravimit paklitakseeli.
- opioide; ravi ajal klopidoogreeliga peate teavitama oma arsti enne teile mis tahes opioidi määramist (tugeva valu raviks).
- rosvastatiini (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks).

Kui teil on olnud tugev valu rindkeres (ebastabiilne stenokardia või südameatakk), transitoorne ajuisheemia või kerge ajuinfarkt, võib arst teile määrata koos Clopidogrel Viatris'ga atsetüülsalitsüülhapet, ainet, mida sisaldavad paljud valu- ja palavikuvastased ravimid. Atsetüülsalitsüülhappe episoodiline 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 Viatris koos toidu ja joogiga

Clopidogrel Viatris't võib võtta koos toiduga või ilma.

Rasedus ja imetamine

Seda ravimit ei ole soovitatav võtta raseduse ajal.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Kui jääte rasedaks Clopidogrel Viatris kasutamise ajal, konsulteerige viivitamatult 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 Viatris ei tohiks avaldada mõju teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele.

Clopidogrel Viatris sisaldab laktoosi

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

Clopidogrel Viatris sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Clopidogrel Viatris't võtta

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

Clopidogrel Viatris soovitatav annus, sealhulgas patsientidele, kellel on seisund, mida nimetatakse südamekodade virvenduseks (südamerütm on ebaregulaarne), on üks 75 mg tabletti päevas suukaudselt koos toiduga või ilma ja iga päev samal kellaajal.

Teie arst võib määrata teile ravi alustamiseks 300 mg või 600 mg Clopidogrel Viatris't (neli või kaheksa 75 mg tabletti) kui teil on olnud tugev valu rindkeres (ebastabiilne stenokardia või südamelihaseinfarkt). Seejärel on soovitatav annus üks 75 mg Clopidogrel Viatris tablett päevas, nagu on kirjeldatud ülalpool.

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

Clopidogrel Viatris't tuleb võtta nii kaua, kui arst teile seda välja kirjutab.

Kui te võtate Clopidogrel Viatris't rohkem kui ette nähtud

Teatage sellest arstile või minge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda seoses verejooksu tekkimise suurenenud riskiga.

Kui te unustate Clopidogrel Viatris't võtta

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

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

Kui te lõpetate Clopidogrel Viatris võtmise

Ärge lõpetage ravi, kui arst ei ole seda öelnud. Enne ravi lõpetamist pidage nõu oma arstiga või apteekriga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võtke otsekohe ühendust oma arstiga, kui teil tekib:

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

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

Kui märkate Clopidogrel Viatris võtmise ajal veritsusaja pikenemist

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

Teised kõrvaltoimed:

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

Kõhulahtisus, kõhuvalu, seedehäired või kõrvetised.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

Peavalu, maohaavand, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, liigne gaas maos või sooles, lööve, sügelus, uimasus, surisemistunne ja tuimus.

Harva esinev kõrvaltoime (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

Peapööritus, rindade suurenemine meestel.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000-st):

Kollatõbi, raske kõhuvalu koos seljavaluga või ilma, palavik, hingamisraskused, vahel kaasneva kõhaga, generaliseerunud allergilised reaktsioonid (nt üldine kuumatunne ootamatu üldise ebamugavustundega kuni minestamiseni), suulimaskesta turse, villid nahal, allergia nahal, suu 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, püsivad madala veresuhkruga seotud 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 Viatris't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

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 Viatris sisaldab**

Toimeaine on klopidoogreel. Iga tablett sisaldab 75 mg klopidoogreeli (besülaadina).

Teised abiained on (vt lõik 2 „Clopidogrel Viatris sisaldab laktoosi“):

- tableti sisu: hüdroksüpropüülselluloos (E463), mannitool (E421), krospovidoon (A-tüüp), tsitrushappe monohüdraat, mikrokristalne tselluloos, makrogool 6000, steariinhape, naatriumstearüülfumaraat
- tableti kate: laktoosmonohüdraat (piimasuhkur), hüpromelloos (E464), triatsetiin (E1518), punane raudoksiid (E172), titaandioksiid (E171).

Kuidas Clopidogrel Viatris välja näeb ja pakendi sisu

Clopidogrel Viatris õhukese polümeerikattega tabletid on roosad, ümmargused ja kaksikkumerad.

Neid turustatakse:

- pakendatult pappkarpidesse, mis sisaldavad 7, 14, 28, 30, 30 x 1 (üksikannus), 50, 50 x 1 (üksikannus), 56, 84, 90 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PE/PVDC/alumiiniumist blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootjad

Müügiloa hoidja:

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

Tootjad:

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatri OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 0 100 002

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatri Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0)2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge

Viatri AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatri Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Viatri Healthcare Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA>.

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