

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel SanoSwiss 75 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

INN. *Clopidogrelum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,6 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Clopidogrel SanoSwiss 75 mg on roosad, ümmargused, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Aterotrombootiliste haigusjuhtude sekundaarne ärahoidmine

Klopidogreel on näidustatud:

- Müokardiinfarkti (tekkinud mõni päev kuni 35 päeva tagasi), isheemilise insuldi (tekkinud 7 päeva kuni 6 kuud tagasi) või perifeersetes arterites 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 (ASH).
 - ST-segmendi elevatsiooniga ägeda müokardiinfarkti korral kombinatsioonis ASH-ga farmakoteraapiat saavatel patsientidel, kellele on näidustatud trombolüütiline ravi.

Aterotrombootiliste ja trombemboolsete haigusjuhtude ärahoidmine kodade virvendusarütmia korral

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

Lisainformatsiooni vt lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud ja eakad

Klopidogreeli tuleb manustada ühekordse ööpäevase annusena 75 mg.

Ägeda koronaarsündroomiga patsiendid:

- ST-segmendi elevatsioonita ägeda koronaarsündroomiga patsientidel (ebastabiilne stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt) alustatakse ravi klopidogreeliga ühekordse löökannusega 300 mg, seejärel jätkatakse 75 mg-ga üks kord ööpäevas (koos atsetüülsalitsüülhappega (ASH) annuses 75...325 mg ööpäevas). Kuna ASH suuremaid annuseid seostatakse verejooksu riski suurenemisega, ei soovitata ASH suuremat annust kui 100 mg. Ravi optimaalne kestus ei ole formaalselt teada. Kliiniliste uuringute andmed toetavad kuni 12 kuud kestvat ravi ja maksimaalset efekti täheldati 3. kuul (vt lõik 5.1).
- ST-segmendi elevatsiooniga ägeda müokardiinfarkti korral tuleb klopidogreeli manustada 75 mg üks kord ööpäevas, alustades 300 mg löökannusega kombinatsioonis ASH-ga koos trombolüütiliste ravimitega või ilma. Üle 75 aasta vanustel patsientidel peab alustama ravi klopidogreeliga ilma löökannuseta. Kombinatsioonravi peab alustama nii ruttu kui võimalik pärast sümptomite teket ning jätkama vähemalt 4 nädala jooksul. Klopidogreeli ja ASH kombinatsioonravist saadavat kasu üle neljanädalase kasutamise korral ei ole antud näidustusel uuritud (vt lõik 5.1).

Südamekodade virvendusega patsientidele tuleb klopidogreeli manustada ühekordse ööpäevase annusena 75 mg. Peab alustama ASH manustamist (75...100 mg ööpäevas) ja jätkama seda kombinatsioonis klopidogreeliga (vt lõik 5.1).

Kui annus jääb vahele:

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

Lapsed

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

Neerukahjustus

Kasutamise kogemus neerukahjustusega patsientidel on piiratud (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

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

Manustamisviis

Suukaudne.

Ravimit võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Veritsemine ja hematoloogilised häired

Veritsusohu ja hematoloogiliste kõrvaltoimete riski tõttu tuleb määrata vererakkude arvu ja/või teha muid vajalikke analüüse otsekohe, kui ravi ajal ilmnevad veritsusele viitavad kliinilised sümptomid (vt lõik 4.8). Sarnaselt teistele trombotsüütide agregatsiooni pärssivatele ainetele tuleb ka klopidogreeli manustamisel olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on traumade, operatsioonide või muude patoloogiliste seisundite tõttu verejooksu oht suurenenud ja patsientide puhul, keda ravitakse ASH,

hepariini, glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorite või mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA-d), sealhulgas Cox-2 inhibiitoritega, või selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega (SSRI-d) või teiste ravimitega, millega seostub veritsusohu, nt pentoksüfülliin (vt lõik 4.5). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida kõigi verejooksule viitavate sümptomite suhtes, kaasa arvatud varjatud verejooksud, eriti ravi esimeste nädalate jooksul ja/või pärast invasiivset kardiaalset protseduuri või kirurgiat. Klopidoogreeli ei soovitata kasutada samaaegselt suukaudsete antikoagulantidega, kuna see võib suurendada veritsuse intensiivsust (vt lõik 4.5).

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

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

Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP)

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

Omandatud hemofiilia

Klopidoogreeli kasutamise järgselt on teatatud omandatud hemofiiliast. Aktiveeritud osalise trombotoplastiini aja (ingl *activated Partial Thromboplastin Time - aPTT*) pikenemise tõendatud üksikjuhtudel, kas koos veritsemisega või ilma, tuleb arvestada omandatud hemofiilia võimalusega. Omandatud hemofiilia diagnoosi kinnitumisel peavad patsiendi ravi korraldama ja neid ravima erialaspetsialistid ja ravi klopidoogreeliga tuleb lõpetada.

Hiljutine isheemiline insult

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

Tsütokroom P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

CYP2C8 substraadid

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

Tienopüridiinide ristreaktsioonid

Patsientidel tuleb uurida varasemat ülitundlikkust tienopüridiinide (nt klopidoogreel, tiklopidiin, prasugreel) suhtes, kuna on teatatud tienopüridiinide ristreaktiivsusest allergiast (vt lõik 4.8). Tienopüridiinid võivad tekitada kergeid kuni raskeid allergilisi reaktsioone, nagu lööve, angioödeem

või hematoloogilisi ristreaktsioone, nagu trombotsütopeenia ja neutropeenia. Patsientidel, kellel on varasemalt esinenud allergilisi reaktsioone ja/või hematoloogilisi reaktsioone ühe tienopüridiini suhtes, võib olla suurenenud risk sama või muu reaktsiooni tekkeks teiste tienopüridiinide suhtes. Patsiente, kellel on teadaolev allergia tienopüridiinide suhtes, on soovitatav hoolikalt jälgida ülitundlikkuse nähtude suhtes.

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Abiained

Clopidogrel SanoSwiss sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

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

Atsetüülsalitsüülhape (ASH): ASH ei mõjutanud klopidogreeli ADP poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsiooni pärssivat toimet, küll aga võimendas klopidogreel ASH toimet kollageenist indutseeritud trombotsüütide agregatsioonile. Siiski, 500 mg ASH samaaegne manustamine kaks korda ööpäevas ühe päeva jooksul ei võimendanud märkimisväärselt klopidogreeli poolt esile kutsutud veritsusaja pikenemist. Klopidogreeli ja atsetüülsalitsüülhappe vaheline farmakodünaamiline interaktsioon, mis suurendab verejooksu riski, on võimalik. Seetõttu tuleb nende ravimite samaaegsel kasutamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4). ASH ja klopidogreeli on siiski samaaegselt kasutatud kuni ühe aasta jooksul (vt lõik 5.1).

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

Trombolüütikumid: klopidogreeli, 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 ASH-ga (vt lõik 4.8).

MSPVA-d: tervete vabatahtlikega läbi viidud kliinilises uuringus suurendas klopidogreeli ja naprokseeni samaaegne manustamine varjatud verekaotust seedetraktist. Kuna puuduvad koostoime uuringud teiste MSPVA-dega, on hetkel siiski ebaselge, kas suurenenud seedetrakti verejooksu oht

laieneb ka teistele MSVPA-dele. Klopidooreeli tuleb samaaegselt MSVPA-dega, sealhulgas Cox-2 inhibiitoritega, kasutada seega ettevaatusega (vt lõik 4.4).

SSRI-d: kuna SSRI-d kahjustavad trombotsüütide aktiveerumist ja suurendavad verejooksu riski, tuleb SSRI-de ja klopidooreeli samaaegsel manustamisel rakendada ettevaatust.

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

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

Prootonpumba inhibiitorid (PPI):

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

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

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

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

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

Muud ravimid: Klopidooreeli ja teiste ravimitega on tehtud mitmeid kliinilisi uuringuid võimalike farmakodünaamiliste ja farmakokineetiliste koostoimete avastamiseks. Ühtegi kliiniliselt olulist farmakodünaamilist koostoimet ei täheldatud klopidooreeli samaaegsel manustamisel koos atenolooli, nifedipiini või mõlema - atenolooli ja nifedipiiniga.

Samaaegne fenobarbitaali või östrogeenide manustamine ei mõjutanud märkimisväärselt klopidooreeli farmakodünaamilist aktiivsust.

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

CAPRIE uuringu tulemused näitavad, et CYP2C9 vahendusel metaboliseeruvaid fenütoiini ja tolbutamiidi võib klopidooreeliga ohutult koos manustada.

Ravimid, mis on CYP2C8 substraadiks. Tervetel vabatahtlikel on näidatud, et klopidooreel suurendab repagliniidi süsteemset saadavust. *In vitro* uuringud on näidanud, et repagliniidi süsteemse saadavuse suurenemine on tingitud CYP2C8 pärssimisest klopidooreeli glüüroniidmetaboliidi 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 klopidogreeli ja mõnede teiste, aterotrombootiliste haigustega patsientidele tavapäraselt manustatavate ravimite kohta koostoimete alaseid uuringuid veel teostatud. Siiski, kliinilistes uuringutes osalenud patsientidele manustati koos klopidogreeliga väga paljusid erinevaid ravimeid, sh diureetikumid, beeta-adrenoblokaatorid, AKE inhibiitorid, kaltsiumikanali blokaatorid, kolesterooli taset langetavad ained, pärgartereid laiendavad ravimid, antidiabeetilised ravimid (k.a insuliin), antiepileptilised ravimid ja GPIIb/IIIa antagonistid, millest ükski ei põhjustanud kliiniliselt olulisi koostoimeid.

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

HIV-infektsiooniga patsientidel, kes saavad ritonaviiri või kobitsistaadiga võimendatud retroviirusvastast ravi, on ilmnenu oluliselt väiksem klopidogreeli aktiivse metaboliidi ekspositsioon ja väiksem trombotsüütide inhibeerimise määr. Ehkki nende tulemuste kliiniline olulisus ei ole teada, on spontaanselt teatatud võimendatud retroviirusvastast ravi saanud HIV-infektsiooniga patsientidest, kellel on pärast obstruktsiooni kõrvaldamist esinenud oklusiooni taasteke või on klopidogreeli küllastusannust sisaldava raviskeemi ajal esinenud trombootilisi tüsistusi. Klopidogreeli ekspositsioon ja trombotsüütide inhibeerimise keskmine määr võib ritonaviiri samaaegsel kasutamisel väheneda. Seepärast tuleb vältida klopidogreeli samaaegset kasutamist võimendatud retroviirusvastase raviga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kuna klopidogreeli kasutamise kohta raseduse ajal puuduvad kliinilised andmed, ei soovitata ennetava abinõuna klopidogreeli raseduse ajal kasutada.

Loomkatsed ei näita otseseid ega kaudseid kahjulikke toimeid tiinusele, embrüonaalsele/loote arengule, poegimisele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Imetamine

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

Fertiilsus

Klopidogreel ei mõjutanud fertiilsust loomkatsetes.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Clopidogrel SanoSwiss'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Klopidogreeli ohutust on kliiniliste uuringute käigus uuritud enam kui 44 000 patsiendil, kellest enam kui 12 000 patsienti raviti 1 aasta või kauem. Kokkuvõtvalt oli CAPRIE uuringus klopidogreel annuses 75 mg ööpäevas võrreldav ASH annusega 325 mg ööpäevas sõltumata vanusest, soost ja rassist. CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT ja ACTIVE-A uuringutes esinenud kliiniliselt olulisi reaktsioone käsitletakse alljärgnevalt. Lisaks kogemusele kliinilistest uuringutest on täheldatud spontaanseid kõrvaltoimeid.

Veritsus oli kõige sagedasem kõrvaltoime nii kliinilistes uuringutes kui ka turuletulekujärgselt, enamasti teatati sellest ravi esimese kuu jooksul.

CAPRIE-uuringus oli veritsuse esinemissagedus nii klopidogreeli kui ka ASH-ga ravitud patsientidel 9,3%. Raskete juhtude esinemissagedus oli klopidogreelil ja ASH-l sarnane.

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

CLARITY uuringus suurenes veritsuste üldine esinemissagedus klopidogreel pluss ASH grupis, võrreldes platseebo pluss ASH grupiga. Suurte verejooksude esinemissagedus oli mõlemas grupis samaväärne. Lähteparameetrite ning fibrinolüütilise või hepariinravi alusel kohandatud patsientide alarühmades olid tulemused samalaadsed.

COMMIT uuringus oli mittetserebraalsete suurte verejooksude või tserebraalsete verejooksude üldine esinemissagedus sarnaselt madal mõlemas grupis.

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Kliiniliste uuringute või spontaansete kõrvaltoime teatiste kogumise käigus registreeritud teised kõrvaltoimed on loetletud alljärgnevas tabelis. Nende esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv või 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 klopidogreelile*

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv või teadmata*
Immuunsüsteemi häired				Seerumtõbi, anafülaktoidsed reaktsioonid, ravimi ristreaktiivne ülitundlikkus tienopüridiinide (nt tiklopidiin, prasugreel) vahel (vt lõik 4.4)*, autoimmuunne insuliinisündroom, mis võib põhjustada rasket hüpoglükeemiat, eriti HLA DRA4 alamtüübiga patsientidel (sagedasem Jaapani populatsioonis)
Psühhiaatrilised häired				Hallutsinatsioonid, segasus
Närvisüsteemi häired		Koljusisene verejooks (mõnel juhul lõppes surmaga), peavalu, paresteesia, pearinglus		Maitsetundlikkuse häired
Silma kahjustused		Veritsused silmast (konjunktivaalne, silma, reetina)		
Kõrva ja labürindi kahjustused			Vertiigo	
Vaskulaarsed häired	Hematoom			Tõsine hemorraagia, operatsioonihaava veritsus, vaskuliit, hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Ninaverejooks			Respiratoorse trakti veritsus (hemoptüüs, kopsuveritsus), bronhospasm, interstitsiaalne pneumoniit, eosinofiilne pneumoonia
Seedetrakti häired	Seedetrakti veritsus, kõhulahtisus, kõhuvalu, düspepsia	Maohaavand ja duodenaalhaavand, gastriit, oksendamise, iiveldus, kõhukinnisus, meteorism	Retroperitoneaalne veritsus	Letaalse lõppega seedetrakti ja retroperitoneaalne veritsus, pankreatiit, koliit (sh haavandiline või lümfotsütaarne koliit), stomatiit
Maksa ja sapiteede häired				Äge maksakahjustus, hepatiit, maksafunktsiooni näitajate muutused

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv või teadmata*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Verevalum	Lööve, kihelus, naha veritsemine (purpur)		Bulloosne dermatiit (toksiline epidermise nekroolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos), angioödeem, ravimist tingitud ülitundlikkus-sündroom, ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS), erütematoosne või eksfoliatiivne lööve, urtikaaria, ekseem, lame lihhen
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Günekomastia	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused				Lihas-skeleti veritsus (hemartroos), artriit, artralgia, müalgia
Neerude ja kuseteede häired		Hematuuria		Glomerulonefriit, kreatiniinisalduse tõus veres
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha veritsus			Palavik
Uuringud		Veritsusaja pikenemine, neutrofiilide arvu langus, trombotsüütide arvu langus		

* Klopidoogreeliga seotud teave, esinemissagedus „teadmata“.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Klopidoogreeli üleannustamine võib põhjustada veritsusaja pikenemist ja teisi sellest tulenevaid veritsustüsistusi. Veritsuse tekkimisel tuleb vajadusel kaaluda vastavat ravi.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Klopidogreel on eelravim, mille metaboliitidest üks pärsib trombotsüütide agregatsiooni. Et tekiks trombotsüütide agregatsiooni pärssiva toimega aktiivne metaboliit, peab klopidogreel enne CYP450 ensüümide vahendusel metaboliseeruma. Klopidogreeli aktiivne metaboliit pärsib valikuliselt adeniiniindifosfaadi (ADP) sidumist trombotsüütide P2Y₁₂ retseptoritel ja sellele järgnevat ADP vahendusel toimuvat glükoproteiin GPIIb/IIIa kompleksi aktivatsiooni ning pärsib selle kaudu trombotsüütide agregatsiooni. Tulenevalt pöördumatust seondumisest on trombotsüüdid mõjutatud kogu oma elutsükli lõpuni (ligikaudu 7...10 päeva), mistõttu taastub trombotsüütide normaalne funktsioon alles trombotsüütide uuenemisel. Teiste agonistide kui ADP poolt indutseeritud trombotsüütide agregatsioon on samuti inhibeeritud, kuna vabanenud ADP blokeerib trombotsüütide aktivatsiooni amplifikatsiooni.

Kuna aktiivne metaboliit moodustub CYP450 ensüümide toimel, millest osad on polümorfseid või millele teistel ravimitel võib olla inhibeeriv toime, siis ei ole klopidogreeli antitrombootiline toime kõigil patsientidel piisav.

Farmakodünaamilised toimed

Korduvad annused 75 mg ööpäevas 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 ööpäevase annusega 75 mg vahemikus 40% ja 60%. Trombotsüütide agregatsiooni ja veritsusaja raviselised väärtused taastasid üldiselt 5 päeva jooksul pärast ravi katkestamist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Klopidogreeli ohutus ja efektiivsus on hinnatud 5-s topeltpimedas uuringus, milles osales kokku üle 88 000 patsiendi: CAPRIE uuringus võrreldi klopidogreeli ASH-ga, CURE, CLARITY, COMMIT ja ACTIVE-A uuringutes võrreldi klopidogreeli platseeboga, kusjuures mõlemat ravimit manustati koos ASH ja muu standardraviga.

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

CAPRIE uuringus osales 19 185 ateroskleroosiga patsienti, kellel oli hiljuti esinenud müokardiinfarkt (<35 päeva tagasi), isheemiline insult (7 päeva kuni 6 kuud tagasi) või kellel oli perifeersetes arterites haigus (PAD). Patsiendid randomiseeriti kahte rühma, millest ühes hakati saama klopidogreeli 75 mg ööpäevas ja teises ASH-d 325 mg ööpäevas. Neid jälgiti 1...3 aastat. Müokardiinfarkti alarühmas raviti enamikku patsiente infarktile järgnenud mõne päeva jooksul ASH-ga.

Võrreldes ASH-ga vähendas klopidogreel oluliselt uute isheemiliste tüsistuste teket (kombineeritud tulemusnäitaja: müokardiinfarkt, isheemiline insult ja surm vaskulaarsetel põhjustel). Ravikavatsuse (*intention to treat*) alusel tehtud analüüsis esines 939 juhtu klopidogreeli rühmas ja 1020 juhtu ASH rühmas (suhtelise riski vähenemine (RRR) 8,7%, [95% CI: 0,2...16,4]; p=0,045), mis tähendab, et iga 1000 patsiendi kohta, keda raviti kaks aastat, välditi 10-1 (CI: 0...20) patsiendil uue isheemilise tüsistuse teket. Kogusuremuse analüüsis, mis oli teisene tulemusnäitaja, ei olnud klopidogreeli ja ASH rühmade vahel olulist erinevust (vastavalt 5,8% ja 6,0%).

Haigusgruppide alusel (müokardiinfarkt, isheemiline insult ja PAD) teostatud alarühmaanalüüsis oli kõige suurem efekt (statistiliselt oluline, p=0,003) patsientidel, kellel oli PAD (eriti neil, kellel oli anamneesis ka müokardiinfarkt) (RRR=23,7%; CI: 8,9...36,2) ja väiksem efekt (ei erinenud oluliselt ASH rühmast) insuldi patsientidel (RRR=7,3%; CI: - 5,7...18,7 [p=0,258]). Patsientidel, kes kaasati uuringusse ainult hiljutise müokardiinfarkti tõttu, oli klopidogreel vähem efektiivne kui ASH, kuid erinevus ei olnud statistiliselt oluline (RRR=-4,0%; CI: -22,5...11,7 [p=0,639]). Alarühmade analüüs vanuse järgi näitas, et klopidogreeli efekt oli üle 75-aastastel patsientidel nõrgem kui patsientidel vanuses ≤75 aastat.

Kuna CAPRIE uuringul ei piisanud võimsust hindamaks efektiivsust alarühmades, ei ole selge, kas suhtelise riski vähenemine erinevates patsiendirühmades on tõeline või tekkinud juhuse tõttu.

Äge koronaarsündroom

CURE uuringusse kaasati 12 562 ST-segmendi elevatsioonita ägeda koronaarsündroomiga (ebastabiilne stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt) patsienti, kellel viimane valuhoog rindkeres või isheemiale viitavad sümptomid esinesid viimase 24 tunni jooksul. Nõutav oli, et patsientidel oleksid uuele isheemiale viitavad muutused EKG-s või kardiaalsete ensüümide aktiivsuse tõus või troponiin I või T väärtuse tõus vähemalt kaks korda üle normväärtuse ülemise piiri. Patsiendid randomiseeriti kahte rühma, kes kombinatsioonis ASH (75...325 mg üks kord ööpäevas) ja muu standardraviga said ka klopidooreeli (300 mg löökannusena, seejärel 75 mg ööpäevas, N = 6259) või platseebot (N = 6303). Patsiente raviti kuni üks aasta. CURE uuringus said 823 (6,6%) patsienti samaaegselt raviks ka GPIIb/IIIa retseptorite antagonistide. Heparini manustati rohkem kui 90%-le patsientidest. Samaaegne hepariinravi ei mõjutanud märkimisväärselt veritsuste suhtelist taset klopidooreeli- ja platseeborühma vahel.

Esmase tulemusnäitajaga patsientide arv [kardiovaskulaarne (KV) surm, müokardiinfarkt (MI) või insult] oli klopidooreelirühmas 582 (9,3%) ja platseeborühmas 719 (11,4%), 20%-line suhtelise riski langus (95% CI: 10...28%; $p = 0,00009$) klopidooreelirühmas (17% suhtelise riski langust konservatiivset ravi saanud patsientidel, 29% kui nad olid läbi teinud perkutaanse transluminaalse koronaarangioplastika (PTKA) ilma või koos stendiga ja 10% kui neil oli teostatud koronaararterite šunteerimine (KAŠ)). Uued kardiovaskulaarsed tüsistused (esmane tulemusnäitaja) hoiti ära 22% (CI: 8,6, 33,4), 32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) ja 14% (CI: -31,6, 44,2) suhtelise riski langusega, hinnatuna vastavalt uuringu perioodidel 0...1, 1...3, 3...6, 6...9 ja 9...12 kuud. Seega üle 3 kuu kestnud ravi korral klopidooreeli + ASH rühmas saavutatud kasu enam ei suurenenud, samal ajal kui verejooksu risk säilis (vt lõik 4.4).

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

Kombineeritud esmase tulemusnäitajaga (KV surm, MI, insult või refraktoorne isheemia) patsientide arv oli klopidooreelirühmas 1035 (16,5%) ja platseeborühmas 1187 (18,8%), klopidooreelirühmas saavutati suhtelise riski langus 14% (95% CI: 6...21%; $p = 0,0005$). See kasu väljendus peamiselt müokardiinfarkti esinemissageduse statistiliselt olulises vähenemises [287 (4,6%) klopidooreelirühmas ja 363 (5,8%) platseeborühmas]. Ei täheldatud toimet patsientide rehospitalseerimise määrale ebastabiilse stenokardia tõttu.

Erinevate parameetritega (nt ebastabiilne stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt, madal või kõrge riskitase, diabeet, revaskularisatsiooni vajadus, vanus, sugu jne) patsientide rühmade tulemused olid vastavuses esmase analüüsi tulemustega. Eriti näitasid *post-hoc* analüüsi andmed 2172 patsiendi kohta (17% CURE uuringu kogupopulatsioonist), kellele teostati stentimine (Stent-CURE), et võrreldes platseeboga näitas klopidooreel suhtelise riski märkimisväärselt vähenemist (RRR) 26,2% esmase kombineeritud tulemusnäitaja osas (KV surm, MI, insult) ning 23,9% teise esmase kombineeritud tulemusnäitaja osas (KV surm, MI, insult või refraktoorne isheemia). Veelgi enam, klopidooreeli ohutusprofiil selle alarühma patsientidel ei toonud esile ühtki erilist probleemi. Seega vastavad selle alarühma tulemused uuringu üldistele tulemustele.

Klopidooreeliga saavutatud kasu oli teistest ägedatest ja pikaajalistest kardiovaskulaarsetest raviviisidest (nt hepariin/LMWH, GPIIb/IIIa antagonistid, lipiidide taset langetavad ravimpreparaadid, beetaadrenoblokaatorid, AKE-inhibiitorid) sõltumatu. Klopidooreeli tõhusust täheldati ASH annusest (75...325 mg üks kord ööpäevas) sõltumatult.

ST segmendi elevatsiooniga ägeda MI-ga patsientidel uuriti klopidooreeli tõhusust ja ohutust kahes randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpimedas uuringus, CLARITY ja COMMIT.

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

(300 mg küllastusannus, seejärel 75 mg ööpäevas, n=1752) või platseebot (n=1739), mõlemat kombinatsioonis ASH-ga (küllastusannus 150...325 mg, seejärel 75...162 mg ööpäevas), fibrinolüütilise ravimi ja vajadusel hepariiniga. Patsiente jälgiti 30 päeva. Esmane kombineeritud tulemusnäitaja oli infarktiga seotud arterisulgus angiogrammis enne haiglast väljakirjutamist, surm või korduv MI enne koronaarangiograafiat. Patsientidel, kellel ei teostatud koronaarangiograafiat, oli esmane tulemusnäitaja surm või korduv müokardiinfarkt 8 päeva jooksul või enne haiglast väljakirjutamist. Patsiendipopulatsioonis oli naised 19,7% ja ≥65-aastaseid 29,2%. Kokku 99,7% patsientidest said 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 klopidoegreelirühmas ja 21,7% platseeborühmas jõudis esmase tulemusnäitajani, mis tähendab absoluutse riski vähenemist 6,7% ja lisaks tüsistuste tekke tõenäosuse vähenemist 36% klopidoegreeli kasuks (95% CI: 24, 47%; p < 0,001), peamiselt infarktiga seotud arterisulguste arvu vähenemise tõttu. Kasu täheldati kõigis, sh patsientide ea, soo, infarkti lokaliseerimise ja fibrinolüütilise ravimi või hepariini tüübi alusel eelnevalt määratletud alarühmades.

2x2-faktorilise ülesehitusega COMMIT uuringus osales 45 852 patsienti, kellel MI kahtlusele viitavate sümptomite algusest oli möödunud kuni 24 tundi ja EKG-s olid seda toetavad muutused (st ST elevatsioon, ST depressioon või Hisi kimbu vasaku sääre blokaad). Patsientidele manustati klopidoegreeli (75 mg päevas, n=22 961) või platseebot (n=22 891), kombinatsioonis ASH-ga (162 mg ööpäevas) 28 päeva jooksul või kuni haiglast väljakirjutamiseni. Esmased kombineeritud tulemusnäitajad olid surm mistahes põhjusel ja esimene kordusinfarkt, insult või surm. Patsiendipopulatsioonis oli naised 27,8%, ≥60-aastaseid 58,4% (≥70-aastaseid 26%) ja fibrinolüütikume manustati 54,5%-le patsientidest.

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

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

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

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

TOPIC (Timing of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome)

Sellesse juhuslikustatud avatud uuringusse kaasati ägeda koronaarsündroomiga patsiente, kes vajasisid perkutaanset koronaarinterventsiooni. Aspiriini ja tugevamatoimelise P2Y12 inhibiitoriga ravitavad patsiendid, kellel ühe kuu jooksul ei olnud kõrvaltoimeid, viidi üle kombinatsioonravile aspiriini ja klopidoegreeliga kindlates annustes (trombotsüütide agregatsiooni vastane de- eskaleeritud kaksikravi (*dual antiplatelet therapy*, DAPT)) või nad jätkasid oma raviskeemi (muutumatu DAPT). Kokku analüüsiti 645 patsienti 646-st, kellel oli ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkt (STEMI) või ST-segmendi elevatsioonita müokardiinfarkt (NSTEMI) või ebastabiilne stenokardia; neist 322 patsienti de- eskaleeritud DAPT rühmas ja 323 patsienti muutumatu DAPT rühmas. Järelkontroll pärast ühe aasta möödumist tehti 316 patsiendile (98,1%) de- eskaleeritud DAPT rühmas ja 318 patsiendile

(98,5%) muutumatu DAPT rühmas. Mediaanne jälgimisperiood oli 359 päeva mõlemas rühmas. Uuritava kohordi parameetrid mõlemas rühmas olid sarnased.

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

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

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

De-eskaleeritud ravi saavatele patsientidele tehti trombotsüütide kõrge reaktiivsuse uuring (HPR, *high platelet reactivity*). Kui HPR ≥ 46 ühikut, viidi patsiendid uuesti üle ravile prasugreeliga annuses 5 või 10 mg/ööpäev 11,5 kuud; kui HPR < 46 ühikut, jätkasid patsiendid ravi klopidoogreeliga annuses 75 mg/ööpäev 11,5 kuud. Seetõttu oli juhitud de-eskalatsiooni uuringuhaaras nii prasugreeliga ravitavaid patsiente (40%) kui ka klopidoogreeliga ravitavaid patsiente (60%). Kõik patsiendid jätkasid ravi aspiriiniga ning patsiente jälgiti üks aasta.

Esmane liitlulemusnäitaja (südame-veresoonkonnaga seotud surma, müokardiinfarkti, insuldi ja BARC ≥ 2 veritsuse kombineeritud tekkesagedus 12 kuu vältel) saavutati ning see näitas samaväärsust. Tulemusnäitajas sisalduv juht tekkis 95 patsiendil (7%) juhitud de-eskalatsiooni rühmas ja 118 patsiendil (9%) kontrollrühmas ($p = 0,0004$ samaväärsuse suhtes). Juhitud de-eskalatsiooni tulemusena isheemiajuhtude koondrisk ei suurenenud (2,5% de-eskalatsiooni rühmas vs 3,2% kontrollrühmas, $p = 0,0115$ samaväärsuse suhtes); samuti ei suurenenud olulise teisese tulemusnäitaja, BARC ≥ 2 veritsusjuhtude risk (5% de-eskalatsiooni rühmas vs 6% kontrollrühmas, $p = 0,23$). Kõikide veritsusjuhtude (BARC klass 1...5) kumulatiivne tekkesagedus oli juhitud de-eskalatsiooni rühmas 9% (114 juhtu) ja kontrollrühmas 11% (137 juhtu; $p = 0,14$).

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 klopidoogreeli ja ASH-ga.

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

ACTIVE programmi randomiseeriti patsiendid, kellel oli dokumenteeritud AF, st kas püsiv AF või vähemalt 2 vahelduvat AF episoodi viimase 6 kuu jooksul, ja vähemalt üks järgnevatest riskifaktoritest: vanus ≥ 75 a või vanus 55...74 a ja kas kaasuv diabeet, mis vajab medikamentooset ravi või dokumenteeritud varasem MI või dokumenteeritud varasem südame isheemiatõbi; ravitav

hüpertooniatõbi; eelnev insult, transitoorne ajuisheemiahoog (TIA) või embol suures vereringes väljaspool kesknärvisüsteemi; vasaku vatsakese düsfunktsioon koos vasaku vatsakese väljutusfraktsiooniga <45%; või dokumenteeritud perifeersetes arterites ateroskleroos. Keskmise CHADS2 skoor oli 2,0 (vahemik 0...6).

Peamised välistamiskriteeriumid olid dokumenteeritud haavandtõbi eelneva 6 kuu jooksul; eelnev intratserebraalne hemorraagia; oluline trombotsütopeenia (trombotsüüte <50 x 10⁹/l); klopidoogreeli või suukaudsete antikoagulantide vajadus; või talumatus ükskõik kumma toimeaine suhtes.

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

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

Esmase tulemusnäitajani (esmakordne insult, MI, kesknärvisüsteemiväline embol suures vereringes või surm veresoonkonnaga seotud põhjustel) jõudis 832 patsienti (22,1%) klopidoogreel + ASH rühmas ja 924 patsienti (24,4%) platseebo + ASH rühmas, suhtelise riski vähenemine 11,1% (95% CI: 2,4% kuni 19,1%; p=0,013), peamiselt insultide esinemissageduse suure languse tõttu. Insult tekkis 296 patsiendil (7,8%) klopidoogreel + ASH rühmas ja 408 patsiendil (10,8%) platseebo + ASH rühmas (suhtelise riski vähenemine 28,4%; 95% CI: 16,8% kuni 38,3%; p=0,00001).

Lapsed

Suureneva annusega uuringus 86 vastsündinu või imikuga vanuses kuni 24 kuud, kellel esines tromboosi tekkerisk (PICOLO), hinnati klopidoogreeli annuses 0,01; 0,1 ja 0,2 mg/kg vastsündinutel ja imikutel ning ainult vastsündinutel annuses 0,15 mg/kg. 0,2 mg/kg annuse puhul saadi keskmiseks inhibeerimise protsendiks 49,3% (5 mikromooli ADP-indutseeritud trombotsüütide agregatsioon), mis oli võrreldav klopidoogreel 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 klopidoogreeli 0,2 mg/kg (n=467) või platseebot (n=439) koos kaasuva raviga kuni kirurgilise ravi teise staadiumini. Keskmise aeg palliatiivse šunteerimise ja uuringuravimi esmase manustamise vahel oli 20 päeva. Ligikaudu 88% patsientidest said samaaegselt ASH (vahemikus 1...23 mg/kg/päevas). 120 päeva enne tromboosinähtude teket ei olnud (89 (19,1%) klopidoogreelirühmas ja 90 (20,5%) platseeborühmas) (vt lõik 4.2) märkimisväärt erinevust surma, tromboosist tingitud šunteerimise või südamega seotud juhtumi esimeses liitulemusnäitajas. Klopidoogreeli- ja platseeborühmas oli kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeks veritsemine; märkimisväärt erinevust veritsemise sageduses ei olnud. Selle uuringu ohutuse pikaajalisel jälgimisel täheldati, et 26 patsiendil, kellel oli šunt veel alles ühe aasta vanuses, said klopidoogreeli kuni 18 elukuuni. Sellel pikaajalisel jälgimisperioodil ei täheldatud ohutusega seotud uusi nähte.

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Klopidoogreel imendub kiiresti pärast ühekordset ja korduvat 75 mg ööpäevas manustamist. Muutumatu klopidoogreeli keskmine maksimaalne kontsentratsioon plasmas (ligikaudu 2,2...2,5 ng/ml pärast ühekordset 75 mg suukaudset manustamist) ilmnis ligikaudu 45 minutit pärast annustamist. Manustatud annusest imendub vähemalt 50%, lähtudes klopidoogreeli metaboliitide eritumisest uriiniga.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

Klopidogreel metaboliseerub ulatuslikult maksas. *In vitro* ja *in vivo* on klopidogreelil kaks põhilist metaboolset teed: esteraaside poolt vahendatud, mille korral toimub hüdrolüüsumine inaktiivseks karboksüülhappe derivaadiks (85% plasmas ringlevast metaboliidist) ja mitmete tsütokroom P450-te vahendusel toimuv. Esmalt metaboliseerub klopidogreel vahepealseks metaboliidiks 2-okso-klopidogreeliks. Järgnevalt moodustub 2-okso-klopidogreelist aktiivne metaboliit – klopidogreeli tiolderivaat. Aktiivne metaboliit tekib peamiselt CYP2C19 vahendusel, millele aitavad kaasa mitmed teised CYP-ensüümid, k.a CYP1A2, CYP2B6 ja CYP3A4. Aktiivne tiolmetaboliit, mis on isoleeritud *in vitro*, seondub kiiresti ja pöördumatult trombotsüütide retseptoritega, inhibeerides sellega trombotsüütide agregatsiooni.

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

Eritumine

Suukaudse klopidogreeli ^{14}C -ga märgistatud annuse manustamise järgselt inimesele eritus 120 tunni jooksul ligikaudu 50% uriiniga ja ligikaudu 46% väljaheitega. Peale ühekordset 75 mg annust on klopidogreeli poolväärtusaeg ligikaudu 6 tundi. Peamise ringluses oleva (inaktiivse) metaboliidi eliminatsiooni poolväärtusaeg nii ühekordsel kui korduval manustamisel oli 8 tundi.

Farmakogeneetika

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

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

Ravimi ristvahetusega uuringus hinnati 40 tervel uuritava (10 igast neljast CYP2C19 metabolismigrupist – ülikiire, ulatuslik, vahepealne ja puudulik) farmakokineetikat ja trombotsüütide ravivastust pärast klopidogreeli manustamist annuses 300 mg ja seejärel 75 mg üks kord ööpäevas ning 600 mg ja seejärel 150 mg ööpäevas, kumbki kokku 5 päeva kuni püsitasakaalu saavutamiseni. Ülikiire, ulatusliku ja vahepealse metabolismi korral ei olnud aktiivse metaboliidi süsteemses saadavuses ja keskmises trombotsüütide agregatsiooni pärssimises (IPA) olulisi erinevusi. Puuduliku metabolismiga isikutel langes aktiivse metaboliidi süsteemne saadavus 63%...71%, võrreldes ulatusliku metabolismiga isikutega. Pärast manustamist annuses 300 mg/75 mg langes trombotsüütide ravivastus puuduliku metabolismiga isikutel keskmise IPA (5 mikromooli 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 sarnane teiste CYP2C19 metabolismitüüpidega pärast manustamist annuses 300 mg/75 mg.

Asjakohane annustamisskeem selle patsiendipopulatsiooni jaoks ei ole kliinilise tulemusnäitajaga uuringutes kindlaks tehtud.

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

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

TRITON-TIMI 38 uuringus ja 3 kohordiuuringus (Collet, Sibbing, Giusti) oli kombineeritud patsiendigrupis, mis koosnes vahepealse või puuduliku metabolismiga isikutest, kõrgem südame-veresoonkonna haigusjuhtude (surm, müokardiinfarkt, 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 metabolismi mõju alusel.

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

Eripopulatsioonid

Klopidooreeli aktiivse metaboliidi farmakokineetika ei ole erinevates populatsioonides teada.

Neerukahjustus

Klopidooreeli korduvate 75 mg ööpäevaste annuste järgselt oli raske neeruhaigusega patsientidel (kreatiniini kliirens 5...15 ml/min) ADP vahendatud trombotsüütide agregatsiooni pärssimine madalam (25%) võrreldes tervete uuritavatega, kuigi veritsuse pikenemise aeg oli sarnane tervetel isikutel täheldatuga, kes said 75 mg klopidooreeli ööpäevas. Ravimi kliiniline taluvus oli hea kõigil patsientidel.

Maksakahjustus

75 mg klopidooreeli korduval manustamisel 10 päeva vältel raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele oli ADP vahendatud trombotsüütide agregatsioon sarnane sellega, mida täheldati tervetel uuritavatel. Keskmine veritsusaja pikenemine oli samuti mõlemas grupis sarnane.

Rass

Vahepealset ja aeglast CYP2C19 metabolismi põhjustavate alleelide esinemine erineb vastavalt rassile/rahvusele (vaata Farmakogeneetika). Kirjandusest on leitud piiratud andmeid Aasia populatsiooni kohta, et hinnata CYP genotüüpimise mõju kliinilise tulemusele.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

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

Klopidogreelil puudus toime isaste ja emaste rottide fertiilsusele, samuti ei avaldanud see teratogeenset toimet rottidel ega küülikutel. Imetavatele rottidele manustamisel esines järglastel arengu kerge pidurdumine. Spetsiifilised farmakokineetilised uuringud radioaktiivselt märgistatud klopidogreeliga on näidanud, et esialgne ühend või tema metaboliidid erituvad piima. Seetõttu ei saa välistada otsest (kerge toksilisus) või kaudset (maitse halvenemine) toimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos

Mannitool

Hüdroksüpropüütselluloos

Krospovidoon (tüüp A)

Sidrunhappe monohüdraat

Makrogool 6000

Steariinhape

Talk

Tableti kate:

Hüpromelloos (E464)

Laktoosmonohüdraat

Punane raudoksiid (E172)

Triatsetiin (E1518)

Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

PVC/PE/PVDC/alumiinium blistrid: hoida temperatuuril kuni 25°C.

PA/ALL/PVC/alumiinium blistrid: see ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PE/PVDC/alumiinium blistrid või PA/Al/PVC-alumiiniumfoolium (Alu-Alu) blistrid pappkarbis.

Pakendis on 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 500, 50x1 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

UAB „SanoSwiss“
Lvovo 25-701
LT-09320 Vilnius
Leedu

8. MÜÜGILOA NUMBER

666909

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22/12/2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.03.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

november 2020