

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Glophenel 75 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

INN. *Clopidogrelum*

Teadavaolevat toimet omav abiaine:

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,6 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Glophenel 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid on roosad, ümmargused, kaksikkumerad.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Aterotrombootiliste haigusjuhtude sekundaarne preventatsioon

Klopidooreel on näidustatud:

- müokardiinfarkti (tekkinud mõni päev kuni 35 päeva tagasi), isheemilise insuldi (tekkinud 7 päeva kuni 6 kuud tagasi) või perifeersete arterite kindlakstehtud haigusega täiskasvanud patsientidele.
- ägeda koronaarsündroomiga täiskasvanud patsientidele:
 - ST-segmendi elevatsioonita ägeda koronaarsündroomi korral (ebastabiilne stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt,) k.a patsiendid, kellele paigaldatakse veresoonde võrkтору (koronaarstent) perkutaanse koronaarse interventsiooni käigus, kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega (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

Klopidooreel 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 veritsusohk 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 koronaarse sündroomiga patsiendid:

- ST segmendi elevatsioonita ägeda koronaarsündroomiga patsientidel (ebastabiilne stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt) alustatakse ravi klopidogreeliga ühekordse löökannusega 300 mg ja seejärel jätkatakse 75 mg-ga üks kord ööpäevas (koos atsetüülsalitsüülhappega (ASH) 75...325 mg ööpäevas). Kuna suuremad ASH annused suurendavad verejooksu riski, ei soovitata suuremaid ASH annuseid kui 100 mg. Ravi optimaalne kestus ei ole teada. Kliiniliste uuringute andmetel võib soovitada kuni 12 kuud kestvat ravi ja maksimaalset efekti täheldati 3. kuul (vt lõik 5.1).
- ST segmendi elevatsiooniga ägeda müokardiinfarkti korral peab klopidogreeli manustama 75 mg üks kord ööpäevas, alustades 300 mg küllastusannusega, kombinatsioonis ASH-ga koos trombolüütiliste ravimitega või ilma. Üle 75 aasta vanustel patsientidel peab ravi klopidogreeliga alustama ilma küllastusannuseta. Kombinatsioonravi peab alustama nii kiiresti kui võimalik pärast sümptomite teket ja jätkama vähemalt 4 nädalat. 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 75 mg üks kord ööpäevas. Alustada tuleb ASH (75...100 mg ööpäevas) manustamist ja jätkata 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 tohi kasutada lastel efektiivsuse kaalutlustel (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 abiainetes suhtes.
- Raske maksakahjustus.
- Äge patoloogiline verejooks, nt peptilisest haavandist või koljusisene verejooks.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Veritsemine ja hematoloogilised häired

Veritusohu 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 ainete (MSPVA-d), sealhulgas Cox-2 inhibiitorid või selektiivse serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d), või teiste veritsusohuga seostatud ravimitega, 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. Klopidogreeli 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 klopidogreeli manustamine lõpetada 7 päeva enne operatsiooni. Patsiendid peavad informeerima arste ja hambaarste klopidogreeli kasutamisest enne iga kirurgilist protseduuri, samuti enne iga uue ravimi kasutamist. Klopidogreel pikendab veritsusaega ja seda tuleb kasutada ettevaatlikult patsientide puhul, kellel esinevad veritsusele kalduvad kahjustused (eriti seedetrakti- ja silmasisesed).

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

Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP)

Väga harvadel juhtudel on klopidogreeli 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 hemofilia

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

Hiljutine isheemiline insult

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

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.

Kuna klopidogreel metaboliseerub aktiivseks metaboliidiks osaliselt CYP2C19 kaudu, siis ravimite kasutamisel, mis selle ensüümi aktiivsust pärssivad, eeldatakse klopidogreeli aktiivse metaboliidi taseme vähenemist. 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

Patsientidel, keda ravitakse samaaegselt klopidogreeli ja CYP2C8 substraadiga, on vajalik ettevaatus (vt lõik 4.5).

Ristreaktiivne allergia tienopüridiinidega

Patsientidel tuleb uurida varasemat ülitundlikkust tienopüridiinide (nt klopidogreel, 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

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimid, millega seostub veritsusohu: Võimaliku aditiivse toime tõttu on veritsusohu suurenenud. 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 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 ebaselge, kas suurenenud seedetrakti verejooksu oht laieneb ka teistele MSPVA-dele. Klopidogreeli tuleb samaaegselt MSPVA-dega, sealhulgas Cox-2 inhibiitoritega, kasutada seega ettevaatusega (vt lõik 4.4).

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

Muu kaasuv ravi: klopidogreel metaboliseerub aktiivseks metaboliidiks osaliselt CYP2C19 vahendusel, mistõttu selle ensüümi aktiivsust pärssivad ravimid vähendavad oodatavalt klopidogreeli 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, mis on tugevad või mõõdukad CYP2C19 inhibiitorid, hulka kuuluvad näiteks omeprasool ja esomeprasool, fluvoksamiin, fluoksetiin, moklobemiid, vorikonasool, flukonasool, tiklopidiin, karbamasepiin ja efavirenz.

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 (säilitusannuse korral). Trombotsüütide agregatsiooni pärssimine langes sellega seoses 39% (küllastusannus) ja 21% (säilitusannus). Esomeprasoolil on eeldatavalt samasugune koostoime klopidogreeliga.

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 (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 blokaatorid või antatsiidid kohta, mis mõjutavad klopidogreeli trombotsüütide agregatsiooni vastast toimet.

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 koos atenolooli, nifedipiini või mõlema - atenolooli ja nifedipiiniga.

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

Klopidogreeli samaaegne manustamine ei mõjutanud digoksiini ega teofüllini farmakokineetikat. Antatsiidid ei mõjutanud klopidogreeli imendumise ulatust.

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

Ravimid, mis on CYP2C8 substraadid: Tervetel vabatahtlikel on tõendatud, et klopidogreel suurendab repagliniidi ekspositsiooni. *In vitro* uuringud on näidanud, et repagliniidi ekspositsiooni suurenemine on tingitud CYP2C8 pärssimisest klopidogreeli glükuroniidmetaboliidi poolt. Plasmakontsentratsiooni tõusu riski tõttu peab samaaegsel klopidogreeli ja CYP2C8 substraadi (nt repagliniid, paklitakseel) manustamisel 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, 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, millest ükski ei põhjustanud kliiniliselt olulisi koostoimeid.

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 Glopeneliga ravi ajal rinnaga toitmist jätkata.

Fertiilsus

Loomkatsetes klopidogreel ei mõjutanud fertiilsust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Glopenel'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Klopidogreeli ohutust on hinnatud enam kui 44 000 patsiendil, kes osalesid kliinilistes uuringutes, sealhulgas enam kui 12 000 patsienti raviti 1 aasta või kauem. Üldiselt oli CAPRIE uuringus klopidogreel annuses 75 mg ööpäevas võrreldav ASH annusega 325 mg ööpäevas sõltumata vanusest, soost ja rassist. Kliiniliselt olulised kõrvaltoimed, mida täheldati CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT ja ACTIVE-A uuringutes, käsitletakse allpool. Lisaks kliiniliste uuringute kogemusele on ka spontaanseid kõrvaltoimete teateid.

Veritsus oli kõige sagedasem kõrvaltoime nii kliinilistes uuringutes kui ka turuletulekujärgselt, enamasti teati 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 (17,4%), võrreldes platseebo pluss ASH grupiga (12,9%). Suurte verejooksude esinemissagedus oli mõlemas grupis samaväärne. Lähteparametrite ning fibrinolüütilise või hepariinravi alusel määratletud 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 suurem klopidogreel + ASH rühmas kui platseebo + ASH rühmas (6,7% versus 4,3%). Mõlemas rühmas olid suured verejooksud peamiselt ekstrakraniaalsed (5,3% klopidogreel + ASH rühmas; 3,5% platseebo + ASH rühmas), põhiliselt seedetraktis

(3,5% versus 1,8%). Klopidooreel + ASH rühmas esines rohkem koljusisest verejooksu võrreldes platseebo + ASH rühmaga (vastavalt 1,4% versus 0,8%). Rühmade vahel ei olnud statistilisi erinevusi surmaga lõppenud verejooksude esinemissageduses (1,1% klopidooreel + ASH rühmas ja 0,7% platseebo + ASH rühmas) ja hemorraagilise insuldi esinemissageduses (vastavalt 0,8% ja 0,6%).

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

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 ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); 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 müokardi infarkt) osana ülitundlikkusreaktsioonist klopidooreelile*
Immuunsüsteemi häired				Seerumtõbi, anafülaktoidsed reaktsioonid, ravimi ristreaktiivne ülitundlikkus tienopüridiini (nt tiklopidiin, prasugreel) vahel (vt lõik 4.4)*
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, hematoom, vaskuliit, hüpotensioon

Organsüsteemi Klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv, teadmata*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Ninaverejooks			Respiratoorse trakti veritsus (hemoptüüs, kopsuveritsus), bronhospasm, interstitsiaalne pneumoniit, eosinofiilne penumoonia
Seedetrakti häired	Seedetrakti veritsus, diarröa, kõhuvalu, düspepsia	Maohaavand ja duodenaalhaavand, gastriit, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, meteorism	Retroperitoneaalne veritsus	Letaalse lõppega seedetrakti ja retroperitoneaalne veritsus, pankreatiit, koliit (sh haavandiline või lümfotsütaarne koliit), stomatiit
Maksa ja sapiteede häired				Äge maksakahjustus, hepatiit, maksafunktsiooni näitajate muutused
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Verevalum	Lööve, sügelus, naha veritsemine (purpur)		Bulloosne dermatiit (toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos), angioödem, ravimist tingitud ülitundlikkussündroom, ravimist tingitud lööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (ingl DRESS) erütematoosne või ekfoliativne lööve, urtikaaria, ekseem, lame lihhen
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Günekomastia	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused				Lihaskoe veritsus (hemartroos), artriit, aralgia, müalgia
Neerude ja kuseteede häired		Hematuuria		Glomerulonefriit, kreatiniini sisalduse tõus veres
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha veritsus			Palavik
Uuringud		Veritsusaja pikenemine, neutrofiilide arvu langus, trombotsüütide arvu langus		

*Klopidogreeliga seotud teave, esinemissagedus „teadmata“.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Klopidogreeli üleannustamine võib põhjustada veritsusaja pikenedamist ja teisi sellest tulenevaid veritsustüsistusi. Veritsuse tekkimisel tuleb vajadusel kaaluda vastavat ravi. Klopidogreeli farmakoloogilise toime antidoot ei ole teada. Kui vajalik on kohene pikenenud veritsusaja korrigeerimine, võib trombotsüütide infusioon avaldada klopidogreelile 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 adeniinindifosfaadi (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. ADP vahendatud trombotsüütide aktiveerimise blokeerimisel pärsitakse ka teiste agonistide kui ADP poolt indutseeritud trombotsüütide agregatsioon.

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 ohutust ja efektiivsust on hinnatud 5-s topeltpimedas uuringus, milles osales kokku üle 88000 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 19185 aterotromboosiga 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 klopidoogreel oluliselt uute isheemiliste tüsistuste teket (kombineeritud tulemusnäitaja: müokardiinfarkt, isheemiline insult ja surm vaskulaarsetel põhjustel). Ravikavatsuse (*intention to treat*) alusel tehtud analüüsis esines 939 juhtu klopidoogreeli rühmas ja 1020 juhtu ASH rühmas (suhtelise riski vähenemine (RRR) 8,7%, [95% CI: 0,2...16,4]; $p=0,045$), mis tähendab, et iga 1000 patsiendi kohta, keda raviti kaks aastat, välditi 10-1 (CI: 0...20) patsiendil uue isheemilise tüsistuse teket. Kogusuremuse analüüsis, mis oli teisene tulemusnäitaja, ei olnud klopidoogreeli ja ASH rühmade vahel olulist erinevust (vastavalt 5,8% ja 6,0%).

Haigusgruppide alusel (müokardiinfarkt, isheemiline insult ja PAD) teostatud alarühma analüüsis oli kõige suurem efekt (statistiliselt oluline, $p=0,003$) patsientidel, kellel oli PAD (eriti neil, kellel oli anamneesis ka müokardi infarkt) (RRR=23,7%; CI: 8,9...36,2), kõige väiksem (ei erinenud oluliselt ASH rühmast) täheldati insuldi patsientidel (RRR=7,3%; CI: - 5,7...18,7 [$p=0,258$]). Patsientidel, kes kaasati uuringusse ainult hiljutise müokardiinfarkti tõttu, oli klopidoogreel 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 klopidoogreeli 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 patsienti, kellel esines ST-segmendi elevatsioonita äge koronaarsündroom (ebastabiilne stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt), kellel viimane valuhoo rindkeres või isheemia sümptomid esinesid viimase 24 tunni jooksul. Nõutav oli, et patsientidel pidid olema kas uuele isheemiale viitavad muutused EKG-s või kardiaalsete ensüümide aktiivsuse tõus või troponiin I või T suurenenud sisaldus vähemalt 2 korda üle normväärtuse. Patsiendid randomiseeriti kahte rühma, kes said kas klopidoogreeli (300 mg löökannusena ja edasi 75 mg ööpäevas, $n = 6259$) või platseebot ($n = 6303$), mõlemad rühmad said ka ASH-d (75...325 mg ööpäevas) ja muud standardravi. Patsiente raviti kuni üks aasta. CURE uuringus said 823 (6,6%) patsienti lisaks samaaegselt ka ravi GpIIb/IIIa retseptori antagonistidega. Hepariine manustati rohkem kui 90%-le patsientidest. Samaaegne hepariinravi ei mõjutanud oluliselt veritsuste suhtelist taset klopidoogreeli- ja platseeborühmade vahel.

Primaarse tulemusnäitajaga [kardiovaskulaarne (KV) surm, müokardiinfarkt (MI) või insult] patsientide arv oli klopidoogreelirühmas 582 (9,3%) ja platseeborühmas 719 (11,4%) 20%-se suhtelise riski langusega (95% CI = 10...28%; $p = 0,00009$) klopidoogreelirühmas [17% suhtelist riski langust, kui patsiente raviti konservatiivselt, 29%, kui neile tehti perkutaanne transluminaalne koronaarne angioplastika (PTKA) kas ilma või koos stendiga ja 10%, kui neile tehti koronaaarterite šunteerimine (KAS)]. Uusi kardiovaskulaarseid tüsistusi (esmane tulemusnäitaja) hoiti ära suhtelise riski langusega 22% (CI: 8,6; 33,4), 32% (CI: 12,8; 46,4), 4% (CI: -26,9; 26,7), 6% (CI: -33,5; 34,3) ja 14% (CI: -31,6; 44,2) vastavalt 0...1, 1...3, 3...6, 6...9 ja 9...12-kuul hinnatuna. Seega üle 3 kuu kestnud ravi korral klopidoogreel + ASH rühmas saavutatud kasu enam ei suurenenud, samal ajal kui säilis verejooksude risk (vt lõik 4.4).

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

Kombineeritud esmase tulemusnäitajaga (KV surm, MI, insult või refraktoorne isheemia) patsientide arv oli klopidoogreelirühmas 1035 (16,5%) ja platseeborühmas 1187 (18,8%) 14%-se suhtelise riski langusega (95% CI = 6%...21%, $p = 0,0005$) klopidoogreelirühmas. See kasu väljendus peamiselt MI esinemissageduse statistiliselt oluliselt vähenemises [287 (4,6%) klopidoogreelirühmas ja 363 (5,8%) platseeborühmas]. Puudus toime ebastabiilse stenokardiaga patsientide rehospitaliseerimise vajadusele.

Erinevate näitajatega (nt ebastabiilne stenokardia või Q-sakita MI, kõrge või madal risk, diabeet, revaskularisatsiooni vajadus, vanus, sugu jne) patsiendirühmade tulemused olid vastavuses esmase analüüsi tulemustega. Eriti näitasid *post hoc* analüüsi tulemused 2172 stendi saanud (stent-CURE uuring) patsiendi kohta (17% CURE uuringu kogupopulatsioonist), et võrreldes platseeboga klopidoogreel langetab märkimisväärselt suhtelist riski (RRR) 26,2% esmase kombineeritud tulemusnäitaja osas (surm kardiovaskulaarsel põhjusel, MI, insult) ning 23,9% teise esmase kombineeritud tulemusnäitaja osas (KV

surm, MI, insult või refraktoorne isheemia). Veelgi enam, klopidooreeli ohutusprofiil sellel patsientide alarühmal ei toonud esile ühtegi erilist probleemi. Seega on selle alarühma tulemused kooskõlas uuringu üldiste tulemustega.

Klopidooreeli puhul täheldatud kasulikkus oli sõltumatu teistest akuutsetest ja pikaajalistest kardiovaskulaarsetest raviviisidest (nagu hepariin/MMH, GPIIb/IIIa antagonistid, lipiididesisaldust vähendavad ravimid, beetablokaatorid ja AKE inhibiitorid). Klopidooreelil täheldati efektiivsust sõltumata ASH annusest (75...325 mg üks kord ööpäevas).

ST-segmeni elevatsiooniga ägeda MI-ga patsientidel on klopidooreeli efektiivsust ja ohutust hinnatud kahes randomiseeritud platseebokontrollitud topeltpimedas uuringus, CLARITY ja COMMIT.

CLARITY uuringus osales 3491 patsienti, kellel ST elevatsiooniga MI algusest oli möödunud 12 tundi ja kellele planeeriti trombolüütilist ravi. Patsiendid said klopidooreeli (300 mg löökannusena, edaspidi 75 mg ööpäevas, n = 1752) või platseebot (n = 1739) mõlemat kombinatsioonis ASH-ga (150...325 mg löökannusena, seejärel 75...162 mg ööpäevas) koos fibrinolüütilise ravimiga ja vajadusel hepariiniga. Patsiente jälgiti 30 päeva. Esmane kombineeritud tulemusnäitaja oli infarktiga seotud arterisulguse esinemine angiogrammis enne haiglast väljakirjutamist või surm või korduv MI enne koronaarangiograafiat. Patsientidel, kellele ei tehtud angiograafiat, oli esmane tulemusnäitaja surm või korduv müokardiinfarkt 8 päeva jooksul või enne haiglast väljakirjutamist. Patsiendipopulatsioonis oli 19,7% naisi ja 29,2% vanemad kui 65 aastased patsiendid. 99,7% patsientidest said fibrinolüütikume (fibriinspetsiifilisi 68,7%; fibriinile mittespetsiifilisi 31,1%), 89,5% hepariini, 78,7% beetablokaatoreid, 54,7% AKE inhibiitoreid ja 63% statiine.

Viisteist protsenti (15,0%) patsientidest klopidooreelirühmas ja 21,7% platseeborühmas saavutasid esmase tulemusnäitaja, mis tähendab 6,7% absoluutse riski vähenemist ja 36% tõenäolise riski vähenemist klopidooreelirühma kasuks (95% CI: 24, 47%; p < 0,001), tingituna peamiselt infarktiga seotud arterisulguse vähenemise esinemisest. Kasu täheldati kõigis eelnevalt määratletud alarühmades, sh patsiendi vanus, sugu, infarkti lokaliseerimine ja kasutatud fibrinolüütikumide või hepariini tüüp.

2 x 2 faktoriaalse ülesehitusega COMMIT uuringus osales 45 852 patsienti, kellel 24 tunniga tekkisid MI kahtluse sümptomid seda toetavate muutustega EKG-s (st ST elevatsioon, ST depressioon või Hisi kimbu vasaku sääre blokaad). Patsiendid said klopidooreeli (75 mg ööpäevas, n = 22 961) või platseebot (n = 22 891) koos ASH-ga (162 mg ööpäevas) 28 päeva jooksul või kuni haiglast väljakirjutamiseni. Esmased tulemusnäitajad olid surm mistahes põhjusel ja kombinatsiooninäitaja esmasest korduvinfarktist, insuldist või surmast. Patsiendipopulatsioonis oli 27,8% naisi, 58,4% üle 60 aastaseid (26% üle 70 aastased) ja 54,4% patsiente, kellele manustati fibrinolüütikume.

Klopidooreel vähendas mistahes põhjusel tekkiva surma suhtelist riski 7% (p = 0,029) ja korduvinfarkti, insuldi või surma kombineeritud tulemusnäitaja suhtelist riski 9% (p = 0,002), mis tähendab absoluutse riski vähenemist vastavalt 0,5% ja 0,9%. Kasu täheldati juba 24 tunni möödudes sõltumata vanusest, soost, fibrinolüütikumide manustamisest või mitte.

Kodade virvendus

ACTIVE uuringuprogrammis eraldi uuringutes ACTIVE-W ja ACTIVE-A osalesid kodade virvendusega (KV) patsiendid, kellele esines vähemalt üks vaskulaarsete tüsistuste riskifaktor. Kaasamiskriteeriumite põhjal kaasasid arstid ACTIVE-W uuringusse patsiendid, kellele oli näidustatud ravi K-vitamiini antagonistiga (VKA) (nagu varfariin). ACTIVE-A uuringusse kaasati patsiendid, kes ei saanud VKA-ravi, sest nad ei olnud võimelised seda saama või ei soovinud seda.

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

ACTIVE-A uuring (n = 7554) oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrollitud uuring, milles võrreldi klopidooreel 75 mg ööpäevas + AHS (n = 3772) ja platseebo + ASH (n = 3782). ASH soovitatav annus oli 75...100 mg ööpäevas. Patsiente raviti kuni 5 aastat.

Patsiendid, kes randomiseeriti ACTIVE uuringu programmi, olid sellised, kellel oli dokumenteeritud KV, st kas püsiv KV või vähemalt 2 KV episoodi viimase 6 kuu jooksul ning kellel on vähemalt üks järgmistest riskiteguritest: vanus üle 75 aasta või vanus 55...74 aastat ja kas ravi vajav diabeet või dokumenteeritud varasem MI või dokumenteeritud varasem koronaarterite haigus; ravitav süsteemne hüpertensioon; eelnev insult, mööduv isheemiline atakk (TIA) või KNS-ist mittepärinev embol; vasaku vatsakese düsfunktsioon koos vasaku vatsakese väljutusfraktsiooniga alla 45%; või dokumenteeritud perifeerne vaskulaarne haigus. Keskmise CHADS₂ skoor oli 2,0 (vahemikus 0...6).

Põhilised patsientide uuringust väljaarvamise kriteeriumid olid eelneva 6 kuu jooksul esinenud dokumenteeritud peptiline haavand; eelnev ajusisene verejooks, väljendunud trombotsütoopenia (trombotsüütide arv < 50 x 10⁹/l); klopidoogreeli või suukaudsete antiokoagulantide (OAC) vajadus; või talumatus ükskõik kumma toimeaine suhtes.

Seitsekümmend kolm protsenti (73%) ACTIVE-A uuringusse kaasatud patsientidest ei suutnud arsti hinnangul võtta VKA-d, ei suutnud täita INR-iga (rahvusvahelise normaliseeritud suhte) jälgimist, neil oli eelsoodumus kukkuda, peatrauma- või spetsiifilise verejooksu oht; 26% patsientide puhul põhines arsti otsus patsiendi soovimatusel VKA-d võtta.

Patsiendipopulatsioonis oli 41,8% naisi. Keskmise vanus oli 71 aastat, 41,6% patsiendi vanus oli 75 aastat. Patsientidest sai 23% antiarütmikume, 52,1% beetablokaatoried, 54,6% AKE inhibiitoreid ja 25,4% statiine.

Esmase tulemusnäitajani jõudnud patsientide arv (esmakordne insult, MI, KNS-väline embol või vaskulaarne surm) oli 832 (22,1%) klopidoogreel + ASH rühmas ja 924 (24,4%) platseebo + ASH rühmas (suhtelise riski vähenemine 11,1%; 95% CI 2,4...19,1%; p = 0,013), peamiselt insultide esinemissageduse suure vähenemise tõttu. Insult esines 296 (7,8%) patsiendil klopidoogreel + ASH rühmas ja 408 (10,8%) patsiendil platseebo + ASH rühmas (suhtelise riski vähenemine 28,4%; 95% CI 16,8...38,3%; p = 0,00001).

Lapsed

Suureneva annusega uuringus 86 vastsündinu või imikuga vanuses kuni 24 kuud, kellel esines tromboosirisk (PICOLO uuring) hinnati klopidoogreeli annustes 0,01; 0,1 ja 0,2 mg/kg vastsündinutel ja imikutel ning 0,15 mg/kg ainult vastsündinutel. Annusega 0,2 mg/kg saavutati keskmine inhibeerimise protsent 49,3% (5 mikromooli ADP-indutseeritud trombotsüütide agregatsioon), mis oli võrreldav nende täiskasvanute omaga, kes võtavad klopidoogreeli 75 mg ööpäevas.

Topeltpimedasse paralleelrühmadega randomiseeritud uuringusse (CLARINET) randomiseeriti 906 kaasasündinud tsüanootilise südamehaigusega last (vastasündinud ja imikud), kellel on palliatiivselt teostatud süsteemse vereringe ja kopsuarteri vaheline šunt ning kellele manustati 0,2 mg/kg klopidoogreeli (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 ka ASH-d (vahemikus 1...23 mg/kg ööpäevas). Rühmade vahel ei olnud märkimisväärsed erinevusi esimeses liittulemusnäitajas, nagu surm, šundi tromboos või südamega seotud tüsistused, 120 päeva enne tromboosinähtude teket [89 (19,1%) klopidoogreelirühmas ja 90 (20,5%) platseeborühmas] (vt lõik 4.2). Verejooks oli kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeks nii klopidoogreeli- kui ka platseeborühmas; siiski ei esinenud rühmade vahel olulisi erinevusi verejooksude sageduses. Selle uuringu ohutuse pikaajalisel jälgimisel täheldati, et 26 patsiendil, kes said klopidoogreeli esimesest eluaastast kuni 18-kuuseks saamiseni, oli šunt endiselt paigas. Selles pikaajalises järelkontrollis ei täheldatud uusi ohutusprobleeme.

CLARINET ja PICOLO uuringute läbiviimiseks kasutati klopidoogreeli lahust. Suhtelise biosaadavuse uuringus täiskasvanutel oli klopidoogreeli lahus imendumise määr sarnane ja peamise tsirkuleeriva (inaktiivse) metaboliid imendumise määr veidi kõrgem võrreldes registreeritud tabletiga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Klopidogreel imendub kiiresti pärast ühekordset ja korduvat 75 mg ööpäevas manustamist. Muutumatul kujul klopidogreeli keskmine maksimaalne kontsentratsioon plasmas (ligikaudu 2,2 - 2,5 ng/ml pärast ühekordset 75 mg suukaudset manustamist) ilmnes ligikaudu 45 minutit pärast manustamist. Manustatud annusest imendub vähemalt 50%, lähtudes klopidogreeli 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 erinevate tsütokroomide P450 vahendusel. 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. Pärast 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 harvem. Puuduliku metabolismiga patsiendil on kaks eelnevalt määratud 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 uuritaval (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 samaväärne teiste CYP2C19 metabolismitüüpidega pärast manustamist annuses 300 mg/75 mg. Asjakohane annustamisskeem selle patsiendipopulatsiooni jaoks ei ole kliinilise tulemusnäitajaga uuringutes kindlaks tehtud.

Kooskõlas ülaltoodud tulemustega näitas 6 uuringu metaanalüüs 335 klopidooreeliga ravitud patsiendi kohta, et püsitasakaalu korral oli aktiivse metaboliidi süsteemne saadavus vahepealse metabolismiga isikutel 28% ja puuduliku metabolismiga isikutel 72% madalam ning trombotsüütide agregatsiooni pärssimine (5 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 tüsistuste (surm, müokardiinfarkt, insult) või stenditromboosi esinemissagedus kui ulatusliku metabolismiga isikutel.

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

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

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

Eripopulatsioonid

Nendes eripopulatsioonides ei ole klopidooreeli aktiivse metaboliidi farmakokineetika teada.

Neerufunktsiooni kahjustus

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

Maksafunktsiooni kahjustus

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

Rass

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

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

Klopidogreelil puudus 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

Hüdroksüpropüültselluloos

Krospovidoon (tüüp A)

Sidrunhappe monohüdraat

Makrogool 6000

Stearinhape

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 foolium (Alu-Alu) blistrid papp-karbis – See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PE/PVDC/Al blistrid või PA/Al/PVC - alumiiniumfoolium (Alu-Alu) blistrid papp-karbis. Pakendis on 14, 28, 30, 50, 84, 90, 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

Auxilia Pharma OÜ
Salme 33
50106 Tartu
Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBER

660309

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

märts 2018