

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel Accord, 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

INN. *Clopidogrelum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks tablett sisaldab 67,6 mg laktoosi ja 7,5 mg hüdrogeenitud riitsinusõli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Roosad ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille mõlemad küljed on siledad.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Aterotrombootiliste tüsistuste sekundaarne preventatsioon

Klopidogreel on näidustatud:

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

Aterotrombootiliste ja trombemboolsete tüsistuste ennetamine südamekodade virvenduse korral

Klopidogreel on näidustatud kombinatsioonis ASH-ga aterotrombootiliste ja trombemboolsete tüsistuste, k.a insuldi ennetamiseks südamekodade virvendusega täiskasvanud patsientidel, kellel on vähemalt üks vaskulaarsete tüsistuste 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 75 mg annusena.

Ägeda koronaarsündroomiga patsiendid:

- ST segmendi elevatsioonita ägeda koronaarsündroomiga patsientidel (ebastabiilse stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt): ravi klopidogreeliga alustatakse ühekordse löökannusega 300 mg, seejärel jätkatakse 75 mg-ga üks kord ööpäevas (koos atsetüülsalitsüülhappega (ASH) 75...325 mg ööpäevas). Kuna ASH suuremad annused suurendavad verejooksu riski, ei soovitata suuremaid ASH annuseid kui 100 mg. Ravi optimaalne kestus ei ole ametlikult tõestatud. Kliiniliste uuringute tulemuste põhjal võiks soovitada kuni 12 kuud kestvat ravi ja maksimaalset kasu täheldati 3. kuul (vt lõik 5.1).
- ST segmendi elevatsiooniga ägeda müokardiinfarkti korral: klopidogreeli peab manustama 75 mg üks kord ööpäevas, alustades 300 mg küllastusannusega kombinatsioonis ASH-ga koos trombolüütiliste ravimitega või ilma. Üle 75-aastastel patsientidel peab alustama ravi klopidogreeliga ilma küllastusannuseta. Kombinatsioonravi peab alustama nii ruttu kui võimalik pärast sümptomite teket ning 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 ühekordse ööpäevase annusena 75 mg. Peab alustama ASH manustamist (75...100 mg ööpäevas) ja jätkama seda kombinatsioonis koos klopidogreeliga (vt lõik 5.1).

Kui annus jääb vahele:

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

Lapsed

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

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Manustamisviis

Suukaudne.

Ravimit võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Veritsus ja hematoloogilised häired

Veritsusohu ja hematoloogiliste kõrvaltoimete riski tõttu tuleb määrata vererakkude arvu ja/või teha muid vajalikke analüüse otsekohe, kui ravi ajal ilmnevad mingidki veritsusele viitavad kliinilised sümptomid (vt lõik 4.8). Sarnaselt teistele trombotsüütide agregatsiooni pärssivatele ainetele tuleb ka klopidooreeli 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 inhibiitorid, või selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega (SSRI-d) või teiste ravimitega, mida seostatakse verejooksu riskiga, nagu pentoksifülliin (vt lõik 4.5). Kõiki verejooksule viitavaid sümptomeid, kaasa arvatud varjatud verejooksud, eriti ravi esimeste nädalate jooksul ja/või pärast invasiivset kardiaalset protseduuri või kirurgiat, tuleb väga hoolikalt jälgida. Klopidooreeli ei soovitata kasutada samaaegselt suukaudsete antikoagulantidega, kuna see võib suurendada veritsuse intensiivsust (vt lõik 4.5).

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

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

Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP)

Väga harvadel juhtudel on klopidooreeli manustamise järgselt teatatud TTP-i esinemisest, mõnikord isegi pärast lühiajalist kasutamist. Seda iseloomustab trombotsütopeenia ja mikroangiopaatile hemolüütiline aneemia koos neuroloogiliste nähtude, neerufunktsiooni häirete või palavikuga. TTP on potentsiaalselt fataalne seisund, mis vajab kohest ravi, k.a plasmaferees.

Omandatud hemofiilia

Klopidooreeli kasutamise järgselt on teatatud omandatud hemofiiliast. Aktiveeritud osalise tromboplastiini aja (ingl. k *Partial Thromboplastin Time* - aPTT) tõendatud pikendamise üksikjuhtudel kas koos veritsusega või ilma, tuleb kaaluda omandatud hemofiiliat. Omandatud hemofiilia diagnoosi kinnitumisel peavad patsientide ravi korraldama ja neid ravima erialaspetsialistid ning ravi klopidooreeliga tuleb lõpetada.

Hiljutine isheemiline insult

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

Tsütokroom P4502C19 (CYP2C19)

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

Kuna klopidooreel metaboliseeritakse aktiivseks metaboliidiks osaliselt CYP2C19 kaudu, on selle ensüümi inhibiitorite kasutamisel oodatav klopidooreeli aktiivse metaboliidi madalam tase ja kliinilise toime vähenemine. Ettevaatusabinõuna tuleb vältida CYP2C19 tugevalt või mõõdukalt inhibeerivate ravimite samaaegset kasutamist (vt lõik 4.5 CYP2C19 inhibeerijate nimekirja, vt ka lõik 5.2).

CYP2C8 substraadid

Ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, keda ravitakse samaaegselt klopidooreeli ja CYP2C8 substraat ravimitega (vt lõik 4.5).

Ristreaktsioonid tienopüridiinidega

Patsiente tuleb hinnata tienopüridiinide (nt klopidogreel, tiklopidiin, prasugreel) suhtes varem esinenud ülitundlikkuse suhtes, sest tienopüridiinide kasutamisel on esinenud ristreaktsiivsust (vt lõik 4.8). Tienopüridiinid võivad põhjustada kergeid kuni raskeid allergilisi reaktsioone, nagu lööve, angioödeem, või hematoloogilisi ristreaktsioone, nagu trombotsütopeenia ja neutropeenia. Patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud allergilist reaktsiooni ja/või hematoloogilist reaktsiooni ühe tienopüridiini suhtes, võib olla suurenenud risk samasuguse või teistsuguse reaktsiooni tekkimiseks mõne teise tienopüridiini kasutamisel. Patsiente, kellel on eelnevalt esinenud allergia tienopüridiinide suhtes, on soovitatav hoolikalt jälgida ülitundlikkusnähtude 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 mõõduka raskusega maksahaigus ja kellel võib esineda hemorraagiline diatees. Sellistel juhtudel tuleb klopidogreeli kasutada väga ettevaatlikult (vt lõik 4.2).

Abiained

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

See ravimpreparaat sisaldab hüdrogeenitud riitsinusõli, mis võib põhjustada maoärritust ja kõhulahtisust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimid, mida seostatakse veritsusohuga

Võimaliku aditiivse toime tõttu on verejooksu oht suurenenud. Samaaegse manustamise korral ravimitega, mida seostatakse verejooksu ohuga, tuleb olla 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 ega INR-i (*international normalised ratio*) pikaajalist varfariinravi saavatel patsientidel, suurendab klopidogreeli ja varfariini koosmanustamine 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 kollageeni poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsioonile. Siiski, 500 mg ASH samaaegne manustamine kaks korda ööpäevas ühe päeva jooksul ei võimendanud klopidogreeli poolt esile kutsutud veritsusaja pikenedamist. Klopidogreeli ja atsetüülsalitsüülhappe vaheline farmakodünaamiline koostoime, 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 läbiviidud kliinilises uuringus ei nõudnud klopidogreeli manustamine hepariini annuse muutmist ega mõjutanud hepariini toimet koagulatsioonile. Heparini samaaegne manustamine ei

avaldanud mõju klopidooreli poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsiooni pärssimisele. Klopidooreli ja hepariini vaheline farmakodünaamiline koostoime, mis suurendab verejooksu riski, on võimalik. Seetõttu tuleb nende ravimite samaaegsel kasutamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Trombolüütikumid

Klopidooreli, 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).

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d)

Tervete vabatahtlikega läbiviidud kliinilises uuringus suurendas klopidooreli ja naprokseeni samaaegne manustamine varjatud verekaotust seedetraktist. Kuna puuduvad koostoime uuringud teiste MSVPA-dega, on hetkel ebaselge, kas suurenenud seedetrakti verejooksu oht kaasneb kõigi MSVPA-dega. Klopidooreli tuleb koos MSVPA-dega, sealhulgas Cox-2 inhibiitoritega, manustada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

SSRI-d

Kuna SSRI-d mõjutavad trombotsüütide aktivatsiooni ja suurendavad verejooksu tekkimise riski, tuleb klopidooreli samaaegsesse kasutamisesse SSRI-dega suhtuda ettevaatlikkusega.

Muu kaasuv ravi

Kuna klopidoorel metaboliseeritakse aktiivseks metaboliidiks osaliselt CYP2C19 kaudu, on selle ensüümi inhibiitorite samaaegsel kasutamisel oodatav klopidooreli aktiivse metaboliidi madalam tase ja kliinilise toime vähenemine. Ettevaatusabinõuna tuleb vältida CYP2C19 tugevalt või mõõdukalt inhibeerivate ravimite samaaegset kasutamist (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Ravimid, mis on tugevad või mõõdukad CYP2C19 inhibiitorid on näiteks omeprasool ja esomeprasool, fluvoksamiin, fluoksetiin, moklobemiid, vorikonasool, flukonasool, tiklopidiin, karbamasepiin ja efavirens.

Prootonpumba inhibiitorid (PPI)

Omeprasool, manustatuna annuses 80 mg üks kord ööpäevas klopidooreliga 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 klopidooreliga.

Jälgimisuuringutes ja kliinilistes uuringutes on saadud vasturääkivaid andmeid selle farmakokineetilise (FK)/farmakodünaamilise (FD) koostoime kliinilise tähtsuse kohta seoses suuremate kardiovaskulaarsete tüsistustega. 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 klopidooreli võib manustada koos pantoprasooliga.

Puuduvad tõendid teiste maohapet vähendavate ravimite nt H₂ blokaatorite või antatsiidide toime kohta, mis mõjutaksid klopidooreli trombotsüütide agregatsioonivastast toimet.

Teised ravimid

Klopidogreeli ja teiste ravimitega on tehtud mitmeid kliinilisi uuringuid võimalike farmakodünaamiliste ja farmakokineetiliste koostoimete avastamiseks. Ühtegi kliiniliselt olulist farmakodünaamilist koostoimet ei täheldatud klopidogreeli samaaegsel manustamisel atenolooli, nifedipiini või mõlema – atenolooli ja nifedipiiniga. Lisaks ei mõjutanud samaaegne fenobarbitaali, tsimetidiini ega östrogeenide manustamine oluliselt klopidogreeli farmakodünaamilist aktiivsust.

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

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

CYP2C8 substraadi ravimid

Klopidogreel on suurendanud repagliniidi ekspositsiooni tervetel vabatahtlikel. *In vitro* uuringud on näidanud, et repagliniidi ekspositsiooni suurenemine on tingitud klopidogreeli glükuroniidmetaboliidi CYP2C8 inhibitsioonist. Plasmakontsentratsiooni suurenemise riski tõttu tuleb klopidogreeli ja peamiselt CYP2C8 metabolismi poolt eemaldatud (ingl k. *cleared*) ravimite samaaegsel manustamisel (nt repagliniid, paklitakseel) olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Paljude aterotrombootiliste haigustega patsientidele tavapäraselt manustatavate ravimite koostoimete kohta klopidogreeliga ei ole veel uuringuid teostatud, välja arvatud ülalkirjeldatud spetsiifiline informatsioon ravimite koostoimete kohta. 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, hormoonasendusravi ja GPIIb/IIIa antagonistid, mis ükski ei põhjustanud kliiniliselt olulisi koostoimeid.

HIV-infektsiooniga patsientidel, kes saavad ritonaviiri või kobitsistaadiga võimendatud retroviirusvastast ravi, on ilmnenud 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, on soovitatav ettevaatusabinõuna klopidogreeli raseduse ajal mitte kasutada.

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Imetamine

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

Fertiilsus

Klopidogreel ei mõjutanud fertiilsust loomkatsetes.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

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 spontaansid 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 ASH-ga sarnane.

CURE uuringus ei lisandunud suuri verejookse 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. Sama täheldati lähteomaduste ning fibrinolüütilise või hepariinravi alusel kohandatud patsientide alagruppides.

COMMIT uuringus oli mittetsebraalsetevõia tsebraalsete suurte 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 1,85%). 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 loend tabeli kujul

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

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv, teadmata*
---------------------	------	-----------	------	----------------------

Vere ja lümfisüsteemi häired		Trombotsütopeenia, leukopeenia, eosinofiilia	Neutropeenia, sh raske neutropeenia	Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP) (vt lõik 4.4), aplastiline aneemia, pantsütopeenia, agranulotsütoos, raske trombotsütopeenia, omandatud A-hemofiilia, granulotsütopeenia, aneemia
Südame häired				Kounise sündroom (vasospastiline allergiline stenokardia; allergiline müokardiinfarkt) osana ülitundlikkusreaktsioonist klopidogreelile*
Immuunsüsteemi häired				Seerumtõbi, anafülaktoidsed reaktsioonid, ristreaktiivne ülitundlikkus tienopüridiinide (nt tiklopidiin, prasugreel) suhtes (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, maitsetundetud
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, 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 ebatavalised näitajad
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Verevalum	Lööve, sügelemine, naha veritsus (purpur)		Bulloosne dermatiit (toksiline epidermise nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP), angioödeem, ravimist põhjustatud ülitundlikkussündroom, ravimist põhjustatud lööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, erütematoosne või eksfoliativne lööve, urtikaaria, ekseem, lame lihhen
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Günekomastia	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused				Lihaskoe veritsus (hemartroos), artriit, artralgalgia, müalgia
Neerude ja kuseteede häired		Hematuuria		Glomerulonefriit, kreatiniini tõus veres
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha veritsus			Palavik
Uuringud		Veritsusaja pikenemine, neutrofiilide arvu langus, trombotsüütide arvu langus		

* Klopidoogreeli puudutav teave, esinemissagedus teadmata.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Klopidogreeli üleannustamine võib põhjustada veritsusaja pikenedamist ja teisi veritsustüsistusi. Veritsuse tekkimisel tuleb vajadusel kaaluda vastavat ravi.

Klopidogreeli farmakoloogilise toime antidooti 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 üks metaboliitidest on trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor. Et toota aktiivset metaboliiti, mis inhibeerib trombotsüütide agregatsiooni, metaboliseeritakse klopidogreel CYP450 ensüümide abil. Klopidogreeli aktiivne metaboliit pärssib valikuliselt adenosindifosfaadi (ADP) sidumist trombotsüütide P2Y₁₂ retseptoritel ja sellele järgnevat ADP vahendusel toimuvat glükoproteiin GPIIb/IIIa kompleksi aktivatsiooni ning pärssib selle kaudu trombotsüütide agregatsiooni. Pöördumatu toime tõttu mõjutab ravim trombotsüüte kuni nende eluea lõpuni (ligikaudu 7...10 päeva), mistõttu taastub trombotsüütide normaalne funktsioon alles uute trombotsüütide tekkel. 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 mõned on polümorfseid või inhibeeritavad teiste ravimite poolt, ei saavutata kõikidel patsientidel adekvaatset trombotsüütide inhibeerimist.

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 ravigeelsed väärtused taastasid üldiselt 5 päeva jooksul pärast ravi katkestamist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Klopidogreeli ohutust ja efektiivsust on hinnatud 5. 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 perifeersete arterite väljakujunenud haigus

CAPRIE uuringus osales 19185 ateroskleroosiga patsienti, kellel oli hiljuti esinenud müokardiinfarkt (<35 päeva tagasi), isheemiline insult (7 päeva kuni 6 kuud tagasi) või kellel oli perifeersete arterite haigus (*peripheral arterial disease*, 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 ägedale müokardiinfarktile järgnenud paari päeva jooksul ASH-ga.

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

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

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

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

Erinevate näitajatega (nt ebastabiilne stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkt, madal või kõrge risk, diabeet, revaskularisatsiooni vajadus, vanus, sugu jne) patsiendirühmade tulemused olid vastavuses esmase analüüsi tulemustega. Eriti näitasid *post-hoc* analüüsi andmed 2172 patsiendi kohta (17% CURE kogupopulatsioonist), kellele paigaldati võrkтору (koronaarstent) (stent-CURE), et võrreldes platseeboga näitas klopidogreel märkimisväärselt suhtelise riski vähenemist (RRR) 26,2% esmase kombineeritud tulemusnäitaja osas (surm kardiovaskulaarsel põhjusel, MI, insult) ning 23,9% teise esmase kombineeritud tulemusnäitaja osas (surm kardiovaskulaarsel põhjusel, MI, insult või

refraktaarne isheemia). Veelgi enam, klopidooreeli ohutusprofiil selle alarupi patsientidel ei toonud esile ühtki erilist probleemi. Seega vastavad selle alarühma tulemused uuringu üldistele tulemustele.

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

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

CLARITY uuringus osales 3491 patsienti, kellel ST segmendi elevatsiooniga MI algusest oli möödunud kuni 12 tundi ning planeeriti trombolüütilist ravi. Patsientidele manustati 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 sai fibrinolüütikume (fibriinspetsiifilisi 68,7% ja mittespetsiifilisi 31,1%), 89,5% hepariini, 78,7% beetablokaatoreid, 54,7% AKE inhibiitoreid ja 63% statiine.

Viisteist protsenti (15,0%) patsientidest klopidooreeli rühmas ja 21,7% platseeborühmas jõudis esmase tulemusnäitajani, mis tähendab absoluutse riski vähenemist 6,7% ja tüsistuste tekke tõenäosuse vähenemist 36% klopidooreeli kasuks (95% CI: 24,47%; $p < 0,001$), peamiselt infarktiga seotud arterisulguste arvu vähenemise tõttu. Kasu täheldati kõigis, sh ea, soo, infarkti lokaliseerimise ning fibrinolüütilise ravimi või hepariini tüübi alusel eelnevalt määratletud alagruppides.

2x2 faktorilise ülesehitusega COMMIT uuringus osales 45 852 patsienti, kellel MI kahtlusele viitavate sümptomite algusest oli möödunud kuni 24 tundi ja EKG-s olid seda toetavad muutused (st ST elevatsioon, ST depressioon või Hisi kimbu vasaku sääre blokaad). Patsientidele manustati klopidooreeli (75 mg ööpäevas, 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% patsientidest.

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

Üleminek nõrgema toimega P2Y₁₂ inhibiitorile ägeda koronaarsündroomi ravis (ravi de-eskaleerimine)
Üleminekut tugevamatoimeliselt P2Y₁₂ retseptori inhibiitorilt klopidooreelile koos aspiriiniga pärast ägeda koronaarsündroomi akuutset faasi on uuritud kahes randomiseeritud, uurija rahastatud, kliiniliste tulemusnäitajatega uuringus TOPIC ja TROPICAL-ACS.

Tugevamatoimeliste P2Y₁₂ inhibiitorite, tikagreelori ja prasugreeli kliiniline kasu nende otsustava tähtsusega 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, esinedes peamiselt säilitusravi kestel. TOPIC ja TROPICAL-ACS olid kavandatud uurima, kuidas vähendada veritsusjuhte, säilitades samal ajal efektiivsust.

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

Sellesse randomiseeritud avatud uuringusse kaasati ägeda koronaarsündroomiga patsiente, kes vajasisid perkutaanset koronaarinterventsiooni. Aspiriini ja tugevamatoimelise P2Y₁₂ blokaatoriga ravitavad patsiendid, kellel ühe kuu jooksul ei olnud kõrvaltoimeid, viidi üle kombinatsioonravile aspiriini ja klopidooreeliga 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 STEMI või NSTEMI või ebastabiilne stenokardia (de-eskaleeritud DAPT rühm (n=322); muutumatu DAPT rühm (n=323)). Järelkontroll pärast ühe aasta möödumist tehti 316 patsiendile (98,1%) de-eskaleeritud DAPT rühmas ja 318 patsiendile (98,5%) muutumatu DAPT rühmas. Mediaanne jälgimisperiod oli 359 päeva mõlemas rühmas. Uuritava kohordi parameetrid mõlemas rühmas olid sarnased.

Esmane liitlülusnäitaja, 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 erinevuseta isheemiat kajastavates tulemusnäitajates ($p = 0,36$), samal ajal kui 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 randomiseeritud avatud uuringusse kaasati 2610 ägeda koronaarsündroomiga, positiivsete biomarkerite laboratoorse leiuga patsienti pärast edukat perkutaanset koronaarinterventsiooni. Patsiendid randomiseeriti saama ravi prasugreeliga annuses 5 või 10 mg/ööpäevas (päevad 0...14; n=1309) või ravi prasugreeliga annuses 5 või 10 mg/ööpäevas (päevad 0...7) järgneva üleminekuga klopidooreelile annuses 75 mg/ööpäevas (päevad 8...14; n=1309), kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega (<100 mg/ööpäevas). 14. päeval tehti trombotsüütide funktsiooni uuring (PFT, *platelet function testing*). Ainult prasugreeliga ravitavad patsiendid jätkasid ravi prasugreeliga 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/ööpäevas 11,5 kuud; kui HPR <46 ühikut, jätkasid patsiendid ravi klopidooreeliga annuses 75 mg/ööpäevas 11,5 kuud. Seetõttu oli juhitud de-eskalatsiooni uuringuhaaras nii prasugreeliga ravitavaid patsiente (40%) kui ka klopidooreeliga ravitavaid patsiente (60%). Kõik patsiendid jätkasid ravi aspiriiniga ning patsiente jälgiti üks aasta.

Esmane liitlülusnäitaja (südame-veresoonkonnaga seotud surma, müokardiinfarkti, insuldi ja BARC ≥ 2 veritsuse kombineeritud tekkesagedus 12 kuu vältel) saavutati ning see näitas mittehalvemust. Tulemusnäitajas sisalduv juhtum tekkis 95 patsiendil (7%) juhitud de-eskalatsiooni rühmas ja 118 patsiendil (9%) kontrollrühmas ($p = 0,0004$ samaväärsuse suhtes). Juhitud de-eskalatsiooni tulemusel isheemiajuhtude koondrisk ei suurenenud (2,5% de-eskalatsiooni rühmas vs 3,2% kontrollrühmas, $p = 0,0115$ samaväärsuse suhtes); samuti ei suurenenud olulise teisese tulemusnäitaja, 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 (*atrial fibrillation*, AF) patsiente, kellel oli vähemalt üks vaskulaarsete haigusjuhtude riskifaktor. Kaasamiskriteeriumite põhjal kaasasid arstid patsiente ACTIVE-W uuringusse, kui patsientidele oli näidustatud ravi K-vitamiini antagonistiga (VKA, nt varfariin). ACTIVE-A uuringusse kaasati patsiente, kes ei olnud võimelised saama ravi VKA-dega või ei soovinud seda.

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

ACTIVE-A uuring (N=7554) oli mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring, milles võrreldi klopidogreeli 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 aastat või vanus 55...74 aastat ja kas kaasuv diabeet, mis vajab medikamentooset ravi või dokumenteeritud varasem MI või dokumenteeritud varasem südame isheemiatõbi; ravitav hüpertooniatõbi; eelnev insult, transitoorne ajuisheemiahoog (*transient ischaemic attack*, TIA) või embol suures vereringes väljaspool kesknärvisüsteemi; vasaku vatsakese düsfunktsioon koos vasaku vatsakese väljutusfraktsiooniga $< 45\%$; või dokumenteeritud perifeersete arterite ateroskleroos. Keskmise CHADS₂ skoor oli 2,0 (vahemik 0...6).

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

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

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

Esmase tulemusnäitajani (esmakordne insult, MI, kesknärvisüsteemiväline embol suures vereringes või surm veresoonekonnaga seotud põhjustel) jõudis 832 patsienti (22,1%) klopidogreel + ASH rühmas ja 924 patsienti (2,4%) platseebo + ASH rühmas, suhtelise riski vähenemine 11,1% (95% CI: 2,4% kuni 19,1%; $p=0,013$), peamiselt insultide esinemissageduse suure languse tõttu. Insult tekkis 296 patsiendil (7,8%) klopidogreel + 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 klopidogreeli 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 klopidogreel 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 klopidogreeli 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%) klopidogreeli rühmas ja 90 (20,5%) platseebo rühmas) (vt

lõik 4.2) märkimisväärsed erinevust surma, tromboosist tingitud šunteerimise või südamega seotud juhtumi esimeses liitulemusnäitajas. Klopidooreeli ja platseebo rühmas oli kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeks veritsus; märkimisväärsed erinevust veritsuse esinemissageduses ei olnud. Selle uuringu ohutuse pikaajalisel jälgimisel täheldati, et 26 patsiendil, kes said klopidooreeli esimesest eluaastast kuni 18 elukuuni, oli šunt alles. Sellel pikaajalisel jälgimisperiodil ei täheldatud ohutusega seotud uusi nähte.

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Jaotumine

Klopidooreel 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

Klopidooreel metaboliseeritakse ulatuslikult maksas. Nii *in vitro* kui *in vivo* metaboliseeritakse klopidooreel kahe peamise metaboolse raja kaudu: esimest vahendavad esteraasid, mis viib hüdrolyüüsi kaudu inaktiivsete karboksüülhappe derivaatide (85% tsirkuleerivatest metaboliitidest) tekkeni, teine rada kulgeb erinevate P450 tsütokroomide vahendusel. Klopidooreel metaboliseeritakse esmalt vahepealseks metaboliidiks 2-okso-klopidooreeliks. Edasine 2-okso-klopidooreeli metabolism viib aktiivse metaboliidi, klopidooreeli tiol-derivaadi, tekkeni. Aktiivne metaboliit moodustub peamiselt CYP2C19 poolt mitmete teiste CYP ensüümide abil, sealhulgas CYP1A2, CYP2B6 ja CYP3A4. *In vitro* isoleeritud aktiivne tiol-metaboliit seondub kiiresti ja pöördumatult trombotsüütide retseptoritega ja inhibeerib trombotsüütide agregatsiooni.

Aktiivse metaboliidi C_{max} on pärast 300 mg klopidooreeli 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 klopidooreeli ^{14}C märgistatud annuse manustamise järgselt inimesele eritus 120 tunni jooksul ligikaudu 50% manustatud annusest uriiniga ja ligikaudu 46% väljaheitega. Pärast ühekordse suukaudse 75 mg annuse manustamist oli klopidooreeli poolväärtusaeg ligikaudu 6 tundi. Peamise tsirkuleeriva (inaktiivse) metaboliidi eliminatsiooni poolväärtusaeg nii ühekordsel kui ka korduval manustamisel oli 8 tundi.

Farmakogeneetika

CYP2C19 on haaratud nii aktiivse metaboliidi kui vaheastme 2-okso-klopidooreeli moodustumisel. Klopidooreeli aktiivse metaboliidi farmakokineetika ja antitrombotsüütiline toime erinevad vastavalt CYP2C19 genotüübile, mõõdetuna *ex vivo* trombotsüütide agregatsiooni testides. CYP2C19*1 alleel vastab täielikult toimivale metabolismile, kuid CYP2C19*2 ja CYP2C19*3 alleelid on mittefunktsionaalsed. Enamikul valgenahalistel (85%) ja asiaatidel (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 mittefunktsioneerivad alleeli. CYP2C19 puuduliku metaboliseerimisvõimega genotüüpide publitseeritud esinemissagedused on ligikaudu 2% valgenahalistel, 4% mustanahalistel ja 14% asiaatidel. On olemas diagnostilised analüüsid patsiendi CYP2C19 genotüübi määramiseks.

Ravimi ristvahetusega uuringus hinnati 40 tervel uuritavaal (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 (*inhibition of platelet aggregation*, 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 annustamis skeem selle patsiendipopulatsiooni jaoks ei ole kliinilise tulemusnäitajaga uuringutes kindlaks tehtud.

Kooskõlas ülaltoodud tulemustega näitas 6 uuringu metaanalüüs 335 klopidogreeliga 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 klopidogreeliga 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 kohortuuringuid.

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

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

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

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

Eripopulatsioonid

Klopidogreeli aktiivse metaboliidi farmakokineetika ei ole nendes eripopulatsioonides teada.

Neerukahjustus

Pärast klopidogreeli 75 mg ööpäevas korduvannuste manustamist raske neeruhaigusega (kreatiniini kliirens 5...15 ml/min) patsientidele, oli ADP poolt indutseeritud trombotsüütide agregatsioon madalam (25%) kui tervetel. Veritsusaja pikenemine oli sarnane tervetega, kellele manustati 75 mg klopidogreeli ööpäevas. Kliiniline taluvus oli kõikidel patsientidel hea.

Maksakahjustus

Pärast klopidogreeli 75 mg ööpäevas korduvat manustamist 10 päeva jooksul raske maksakahjustusega patsientidele, oli ADP poolt indutseeritud trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimine sarnane tervetega. Keskmise veritsusaja pikenemine oli samuti mõlemas grupis sarnane.

Rass

CYP2C19 alleelide esinemine, mis põhjustavad keskmist ja puudulikku CYP2C19 metabolismi, erineb sõltuvalt rassist/rahvusest (vt „Farmakogeneetika“). Kirjanduses on avaldatud piiratud andmeid asiaatide populatsiooni kohta, kus on hinnatud selle CYP genotüübi kliinilist tähendust kliiniliste tüsistuste tekkes.

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 klopidogreeli terapeutiliste annuste kasutamisel täheldatud mõju metabolismis osalevate maksaensüümide aktiivsusele.

Väga suurte annuste kasutamisel täheldati rotil ja paavianil mao häireid (gastriit, maerosioonid ja/või oksendamised).

Annustes 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 kantserogeenset toimet ei ilmnenu.

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 rottidel ega küülikutel teratogeenset toimet. Lakteerivatele rottidele manustamisel põhjustas klopidogreel järglase arengu kerge pidurdumise. Spetsiifilised farmakokineetilised uuringud radioaktiivselt märgistatud klopidogreeliga on näidanud, et esialgne ühend või selle metaboliidid erituvad piima. Seetõttu ei saa välistada otsesest (kerge toksilisus) või kaudset (maitse halvenemine) toimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Veevaba laktoos
Hüdroksüpropüülselluloos
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Hüdrogeenitud riitsinusõli
Veevaba kolloidne ränidioksiid (E551)

Tableti kate:

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

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Clopidogrel Accord 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pakitud alumiinium/alumiinium blistritesse ja need omakorda karpidesse.

Pakendi suurused: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 ja 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

726711

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.02.2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.12.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Jaanuar 2020