

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel Actavis, 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 97,86 mg klopidogreelbisulfaati, mis vastab 75 mg klopidogreelile.

INN: *Clopidogrelum*

Teadaolevat toimet omavad abiained: iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 78,14 mg veevaba laktoosi ning 0,29 mg letsitiini (sisaldab sojaõli) (E322).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Roosad 9 mm, ümmargused, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, graveeringuga „I“ ühel küljel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Aterotrombootiliste haigusjuhtude ärahoidmine

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.

Lisainformatsiooni vt lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud ja eakad

Klopidogreeli tuleb manustada ühekordse ööpäevase 75 mg annusena.

Kui annus jääb vahele:

- Kui tavapärasest plaanilisest manustamisajast on möödunud vähem kui 12 tundi, peab patsient võtma annuse otsekohe ja järgmise annuse tavapärasel plaanilisel ajal;
- Kui 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

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

Maksakahjustus

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

Manustamisviis

Suukaudne.

Ravimit võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, sojaõli, maapähkliõli või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Raske maksakahjustus.
- Äge patoloogiline verejooks, nt peptilisest haavandist või intrakraniaalne hemorraagia.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Veritsus ja hematoloogilised häired

Veritsusohu ja hematoloogiliste kõrvaltoimete riski tõttu tuleb vererakkude arvu määrata ja/või kõiki muid vajalikke analüüse teha otsekohe, kui ravi ajal ilmnevad mingidki veritsusele viitavad kliinilised sümptomid (vt lõik 4.8).

Sarnaselt teiste trombotsüütide agregatsiooni pärssivate ainetega tuleb klopidogreeli manustamisel olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on traumade, operatsioonide või muude patoloogiliste seisundite tõttu verejooksu oht tõusnud ja patsientide puhul, keda ravitakse ASH, hepariini, glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorite või mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite, sealhulgas Cox-2 inhibiitoritega või selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega.

Kõiki verejooksule viitavaid sümptomeid patsientidel tuleb väga hoolikalt jälgida, kaasa arvatud varjatud verejooksud, eriti ravi esimeste nädalate jooksul ja/või pärast invasiivset kardiaalset protseduuri või kirurgiat. Klopidogreeli samaaegset kasutamist suukaudsete antikoagulantidega ei soovitata, kuna see võib suurendada veritsuse intensiivsust (vt lõik 4.5).

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

Patsiente tuleb informeerida sellest, et 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) esinemist, mõnikord isegi pärast lühiajalist kasutamist. Seda iseloomustab trombotsütopeenia ja mikroangiopaatiline hemolüütiline aneemia koos neuroloogiliste nähtude, neerufunktsiooni häirete või palavikuga. TTP on potentsiaalselt fataalne seisund, mis vajab kohest ravi, k.a plasmaforees.

Omandatud hemofiilia

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

Hiljutine isheemiline insult

Kuna puuduvad vastavad andmed, ei soovitata klopidooreeli kasutamist ägeda isheemilise insuldi esimese 7 päeva jooksul.

Tsütokroom P4502C19 (CYP2C19)

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

Kuna klopidooreel metaboliseeritakse aktiivseks metaboliidiks osaliselt läbi ensüümi CYP2C19, on eeldatavasti seda ensüümi inhibeerivate ravimite samaegsel kasutamisel oodata klopidooreeli aktiivse metaboliidi kontsentratsiooni alanemist. Selle koostoime kliiniline tähtsus ei ole selge. Ettevaatusabinõuna tuleb vältida samaaegselt tugevate või mõõdukate CYP2C19 inhibiitorite kasutamist (vt lõik 4.5 CYP2C19 inhibiitorite nimistut, vt ka lõik 5.2).

Tienopüridiinide ristreaktsioonid

Patsientidel tuleb uurida varasemat ülitundlikkust teiste tienopüridiinide (nt klopidooreel, tiklopidiin, prasugreel) suhtes, kuna on teatatud tienopüridiinide ristreaktiivsusest allergiast (vt lõik 4.8). Tienopüridiinid võivad tekitada kergeid kuni raskeid allergilisi reaktsioone, nagu nahalööve, angioödeem või hematoloogilisi ristreaktsioone, nagu trombotsütopeeniat ja neutropeeniat. Patsiente, kellel on varasemalt esinenud ülitundlikkust teiste tienopüridiinide suhtes tuleb hoolikalt jälgida. Allergiline reaktsioon ja/või hematoloogiline reaktsioon ühe tienopüridiini suhtes võib olla suurenenud risk sama või muu reaktsiooni tekkeks teiste tienopüridiinide suhtes. Patsiente, kellel on teadaolev allergia tienopüridiinidele, on soovitatav ravi ajal jälgida klopidooreeli ülitundlikkuse nähtude suhtes.

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Galaktoositalumatus, laktaasipuudulikkus, glükoosi-galaktoosi imendumishäire

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

Letsitiin

Clopidogrel Actavis sisaldab letsitiini (sojaõli). Kui patsient on maapähklitele või sojale allergiline, ei tohi seda ravimit kasutada.

Tabletipurk sisaldab kuivatusainet, mida ei tohi alla neelata.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

Atsetüülsalitsüülhape (ASH): ASH ei muutnud klopidogreeli toimet pärssida ADP poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsiooni, 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 tugevdanud klopidogreeli poolt esile kutsutud veritsusaja pikenemist. Võimalik on klopidogreeli ja atsetüülsalitsüülhappe vaheline farmakodünaamiline koostoime, mis suurendab verejooksu riski. Seetõttu tuleb nende 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 muutnud hepariini toimet koagulatsioonile. Hepariini samaaegne manustamine ei avaldanud mõju klopidogreeli poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsiooni pärssimisele. Võimalik on klopidogreeli ja hepariini vaheline farmakodünaamiline koostoime, mis suurendab verejooksu riski. 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).

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d): Tervetel vabatahtlikel läbi viidud kliinilises uuringus suurendas klopidogreeli ja naprokseeni samaaegne manustamine varjatud verekaotust seedetraktist. Kuid kuna puuduvad koostoimeuuringud teiste MSPVA-ga, on hetkel ebaselge, kas suurenenud seedetrakti verejooksu oht kaasneb kõigi MSPVA-ga. Järelikult tuleb klopidogreeli koos MSPVA-dega, sealhulgas Cox-2 inhibiitoritega, manustada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

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

Muu kaasuv ravi

Kuna klopidogreel metaboliseeritakse aktiivseks metaboliidiks osaliselt läbi ensüümi CYP2C19, on eeldatavasti seda ensüümi inhibeerivate ravimite samaaegsel kasutamisel oodata klopidogreeli aktiivse metaboliidi kontsentratsiooni alanemist. Selle koostoime kliiniline tähtsus ei ole selge. Ettevaatusabinõuna tuleb samaaegset tugevate või mõõdukate CYP2C19 inhibiitorite kasutamist vältida (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

CYP2C19 inhibiitorid on omeprasool ja esomeprasool, fluvoksamiin, fluoksetiin, moklobemiid, vorikonasool, flukonasool, tiklopidiin, tsiprofloksatsiin, tsimetidiin, karbamasepiin, okskarbamasepiin ja klooramfenikool.

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). Esomperasoolil on eeldatavasti klopidogreeliga sarnased koostoimed.

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 või 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 klopidogreeli võib manustada koos pantoprasooliga.

Puuduvad tõendid, et teised maohapet vähendavad ravimid, nt H₂-blokaatorid (välja arvatud tsimetidiin, mis on CYP 2C19 inhibiitor) või antatsiidid, mõjutaksid klopidogreeli trombotsüütidevastast aktiivsust.

Teised ravimid

Klopidogreeli ja teiste ravimitega on läbi viidud mitmeid kliinilisi uuringuid, uurimaks potentsiaalseid farmakodünaamilisi ja farmakokineetilisi koostoimeid. Koosmanustamisel atenolooli, nifedipiini või mõlemaga (atenolool ning nifedipiin) ei täheldatud kliiniliselt märkimisväärseid farmakodünaamilisi koostoimeid. Fenobarbitaali või östrogeeni samaaegne manustamine ei mõjutanud märkimisväärselt klopidogreeli farmakodünaamikat.

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.

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, mis ükski ei põhjutanud kliiniliselt olulisi ebasoovitavaid koostoimeid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Loomuuringutes ei ilmnenud klopidogreeli kasutamisel kahjulikke toimeid tiinusele, embrüonaalsele/loote arengule, poegimisele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Imetamine

Pole teada, kas klopidogreel eritub inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud, et klopidogreel eritub piima. Ettevaatusabinõuna ei tohi Clopidogrel Actavis ravi ajal rinnaga toitmist jätkata.

Fertiilsus

Klopidogreel ei mõjutanud fertiilsust loomkatsetes.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Klopidogreelil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Klopidogreeli ohutust on uuritud enam kui 44000 kliinilistes uuringutes osalenud patsiendil, kaasa arvatud enam kui 12000 patsienti, keda 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 täheldatud kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid käsitletakse alljärgnevalt. Lisaks kogemusele kliinilistest uuringutest, on täheldatud spontaanseid kõrvaltoimeid.

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

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

CURE uuringus ei esinenud suuri verejookse 7 päeva jooksul pärast koronaaršunteerimist klopidogreel pluss ASH rühma patsientidel, kes lõpetasid ravi viis päeva enne operatsiooni. Patsientidel, kes jätkasid selle viie operatsioonini jäänud päeva jooksul ravi, oli verejooksu esinemine 9,6% klopidogreel pluss ASH grupis ja 6,3% platseebo pluss ASH grupis.

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 määratud patsientide alagruppides.

COMMIT uuringus oli mittetsebraalsete suurte verejooksude või tsebraalsete verejooksude üldine esinemissagedus madal ning samaväärne 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 nimekiri tabelina

Kliinilistes uuringutes või spontaanselt registreeritud kõrvaltoimed on loetletud alljärgnevas tabelis. Nende esinemissagedus on defineeritud järgmiselt:

sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$);

aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$);

harv ($\geq 1/10000$ 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
Immuunsüsteemi häired				Seerumtõbi, anafülaktoidsed reaktsioonid, ravimi ristreaktiivne ülitundlikkus tienopüridiinide vahel (nt tiklopidiin, prasugreel) (vt lõik 4.4)*
Psühhiaatrilised				Hallutsinatsioonid,

häired				segasus
Närvisüsteemi häired		Koljusisene verejooks (mõnel juhul lõppes surmaga), peavalu, paresteesia, pearinglus		Maitsetundlikkuse häired
Silma kahjustused		Silma veritsus (konjunktivaalne, silma, reetina)		
Kõrva ja labürindi kahjustused			Vertiigo	
Vaskulaarsed häired	Hematoom			Tõsine hemorraagia, operatsioonihaava hemorraagia, vaskuliit, hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Epistaksis			Respiratoorse trakti veritsus (hemoptüüs, kopsuveritsus), bronhospasm, interstitsiaalne pneumoniit, eosinofiilne pneumoonia
Seedetrakti häired	Seedetrakti verejooks, kõhulahtisus, alakõhuvalu, düspepsia	Maohaavand, duodenaalhaavand, gastriit, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, meteorism	Retro-peritoneaalne hemorraagia	Letaalse lõppega seedetrakti ja retroperitoneaalne verejooks, pankreatiit, koliit (kaasa arvatud haavandiline või lümfootsütaarne koliit), stomatiit
Maksa ja sapiteede häired				Äge maksapuudulikkus, hepatiit, maksafunktsiooni näitajate kõrvalekalded
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Verevalum	Lööve, sügelemine, naha veritsemine (purpur)		Bulloosne dermatiit (toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem), angioödem, ravimist tingitud ülitundlikkussündroom, ravimist tingitud lööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, erütematoosne või eksfoliatiivne lööve, urtikaaria, ekseem, <i>lichen planus</i>
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused				Lihaskoe veritsus (hemartroos), artriit, artralgia, müalgia
Neerude ja		Hematuuria		Glomerulonefriit,

kuseteede häired				kreatiniini sisalduse tõus veres
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha veritsus			Palavik
Uuringud		Veritsusaja pikenemine, neutrofiilide arvu langus, trombotsüütide arvu langus		

* Klopidoogreeliga seotud teave, esinemissagedus „teadmata“.

Võimalikest kõrvaltoimetest 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

Üleannustamine klopidoogreeli manustamisel võib viia veritsusaja pikenemisele ja järgnevatele veritsustüsistustele. Veritsemise tekkimisel tuleb kaaluda vastavat ravi. Klopidoogreeli farmakoloogilise toime antidooti ei tunta. Kui on tarvilik kohene pikenenud veritsusaja korrigeerimine, võib trombotsüütide infusioon avaldada klopidoogreelile vastupidist toimet.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

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

Farmakodünaamilised toimed

Korduvad annused 75 mg 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 normaalsed väärtused taastusid üldiselt 5 päeva jooksul pärast ravi katkestamist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Klopidogreeli ohutust ja efektiivsust on hinnatud 5 topeltpimemetodil teostatud uuringus, milles osales üle 88000 patsiendi: CAPRIE uuringus võrreldi klopidogreeli ASH-ga, CURE, CLARITY, COMMIT ja ACTIVE-A uuringutes võrreldi klopidogreeli platseeboga, mõlemat ravimit manustatuna koos ASH ja muulaadse standardraviga.

Hiljutine müokardiinfarkt (MI), hiljutine insult või väljakujunenud perifeersetes arterites haigus
CAPRIE uuringusse kaasati 19185 patsienti ateroskleroosiga, mis oli väljendunud hiljutise müokardiinfarktina (<35 päeva), hiljutise isheemilise insuldina (7 päeva kuni 6 kuud) või väljakujunenud perifeersetes arterites haigusega (PAD). Patsiendid randomiseeriti kahte rühma, kes hakkasid saama klopidogreeli 75 mg ööpäevas või ASH-d 325 mg ööpäevas. Neid jälgiti 1...3 aastat. Müokardiinfarkti alarühmas raviti enamikku patsiente infarktile järgnenud mõne päeva jooksul ASH-ga.

Klopidogreel vähendas oluliselt uute isheemiliste ilmingute esinemist (kombineeritud tulemusnäitaja: müokardiinfarkt, isheemiline insult ja surm vaskulaarsetel põhjustel) võrreldes ASH-ga. Ravikavatsuse alusel tehtud analüüsis täheldati 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 veel 10-1 (CI: 0...20) patsiendil uue isheemilise tüsistuse teke. Kogusuremuse analüüsis, mis oli teisene tulemusnäitaja, ei täheldatud klopidogreeli ja ASH rühmade vahel olulist erinevust (vastavalt 5,8% ja 6,0%).

Haigusgruppide alusel (müokardiinfarkt, isheemiline insult ja PAD) teostatud alarühmaanalüüsis täheldati kõige suuremat efekti (statistiliselt olulist, $p=0,003$) patsientidel, kes kaasati uuringusse PAD alusel (eriti neil, kellel anamneesis oli ka müokardiinfarkt) (RRR=23,7%; CI: 8,9...36,2), väiksemat efekti (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 põhjal, andis klopidogreel halvemaid tulemusi kui ASH, kuid erinevus ei olnud statistiliselt oluline (RRR=4,0%; CI: -22,5...11,7 [$p=0,639$]). Lisaks viitas vanuse alarühmade analüüs sellele, et klopidogreeli efekt oli üle 75 aastastel patsientidel nõrgem kui patsientidel vanusega ≤ 75 aastat.

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

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 μ M ADP-indutseeritud trombotsüütide agregatsioon), mis oli võrreldav 75 mg klopidogreeliga ööpäevas 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 kaasava 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 ööpäevas). 120 päeva enne tromboosinähtude teket ei olnud (89 (19,1%) klopidogreeli rühmas ja 90 (20,5%) platseeborühmas) (vt lõik 4.2) märkimisväärset erinevust surma, tromboosist tingitud šunteerimise või südamega seotud juhtumi esimeses liitulemusnäitajas. Klopidogreeli ja platseeborühmas oli kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeks veritsemine; märkimisväärset erinevust veritsemise sageduses ei olnud. Selle uuringu ohutuse pikaajalisel jälgimisel täheldati, et 26 patsiendil, kes said klopidogreeli esimesest eluaastast kuni 18 kuuni, oli šunt alles. Sellel pikaajalisel jälgimisperioodil ei täheldatud ohutusega seotud uusi nähte.

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Klopidogreel imendub kiiresti pärast ühekordset ja korduvat manustamist suu kaudu annuses 75 mg ööpäevas. Muutumatu klopidogreeli keskmine kõrgeim kontsentratsioon vereplasmas (ligikaudu 2,2...2,5 ng/ml pärast 75 mg suukaudse annuse ühekordset manustamist) ilmnes ligikaudu 45 minutit pärast manustamist. Imendumine on vähemalt 50%, lähtudes klopidogreeli metaboliitide eritumisest uriiniga.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

Klopidogreel metaboliseerub ulatuslikult maksas. *In vitro* ja *in vivo* metaboliseeritakse klopidogreel põhiliselt kahes metaboolses rajas: üht vahendavad esteraasid ja see viib hüdrolüüsini inaktiivseks karboksüülhappe derivaadiks (85% tsirkuleerivast metaboliidist), teine toimub mitmete P450 tsütokroomide vahendusel. Esmalt metaboliseeritakse klopidogreel vahemetaboliidiks – 2-okso-klopidogreeliks. Vahemetaboliit 2-okso-klopidogreeli edasise metabolismi tulemusena tekib aktiivne metaboliit – klopidogreeli tiolderivaat. Seda metaboolset rada vahendavad *in vitro* CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 ja CYP2B6. Aktiivne tiolmetaboliit, mis on isoleeritud *in vitro*, seondub kiiresti ja pöördumatult trombotsüütide retseptoritega, pärssides sellega trombotsüütide agregatsiooni.

Aktiivse metaboliidi C_{max} on pärast 300 mg 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 ¹⁴C-ga märgistatud annuse manustamise järgselt inimesele eritus 120 tunni jooksul ligikaudu 50% uriiniga ja ligikaudu 46% väljaheitega. Pärast 75 mg annuse ühekordset manustamist suu kaudu on klopidogreeli poolväärtusaeg ligikaudu 6 tundi. Peamise ringluses oleva (inaktiivse) metaboliidi eliminatsiooni poolväärtusaeg oli pärast ühekordset annust ja korduvaid annuseid 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. Puuduliku metabolismiga patsiendil on kaks eelnevalt määratletud mittefunktsioneerivat alleeli. CYP2C19 puuduliku metaboliseerimisvõimega genotüüpide publitseeritud esinemissagedused on ligikaudu 2% valgenahalistel, 4% mustanahalistel ja 14% asiaatidel. On olemas diagnostilised proovid patsiendi CYP2C19 genotüübi määramiseks.

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

ravivastus puuduliku metabolismiga isikutel keskmise IPA (5 µM 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 µM 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 ja 3 kohordiuuringus (Collet, Sibbing, Giusti) oli kombineeritud patsiendigrupis, mis koosnes vahepealse või puuduliku metabolismiga isikutest, kõrgem kardiovaskulaarsete haigusjuhtude (surm, müokardiinfarkt ja insult) või stenditromboosi esinemissagedus, võrreldes kiire metabolismiga uuritavatega.

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.

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Rass

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel ja paavianidel tehtud mitte-kliinilistes uuringutes täheldati kõige sagedamini maksamuutusi. Muutused 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 klopidoogreeli raviannuse kasutamisel täheldatud mõju metabolismis osalevatele maksaensüümide aktiivsusele.

Väga suurte annuste kasutamisel täheldati rottil ja paavianil seedetrakti häireid (gastritit, maoerosioonid ja/või oksendamise).

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

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

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

Veevaba laktoos

Mikrokristalliline tselluloos

Krospovidoon, Tüüp A

Glütserooldibehenaat

Talk

Tableti kate:

Polüvinüülalkohol

Talk

Marogool 3350

Letsitiin (sojaõli) (E322)

Titaandioksiid (E171)

Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

PVC/PE/PVDC-Alumiinium blisterpakend: 1 aasta.

Alumiinium/Alumiinium blisterpakend ning tabletipurk: 3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

PVC/PE/PVDC-Alumiinium blisterpakend: Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Alumiinium/Alumiinium blisterpakend ning tabletipurk: Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakendid PVC/PE/PVDC-Alumiinium või Alumiinium/Alumiinium. HDPE tabletipurk, mis on suletav *snap-on* LDPE korgiga ja turvarõngaga ning kuivatusainega (silikageel).

Pakendi suurused:

Blistrid: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 ja 100 tabletti.

Tabletipurk: 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group PTC ehf.,
Reykjavíkurvegi 76-78,
220 Hafnarfjörður,
Island

8. MÜÜGILOA NUMBER

655709

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22.12.2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.12.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud detsembris 2014