

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Nebereģistruotas vaistinis preparāts

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel Acino 75 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg klopidogrelio (besilato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 3,80 mg hidrinto ricinų aliejaus.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengtos tabletės

Plėvele dengtos tabletės yra baltos ar balkšvos, marmuriškos, apvalios ir išgaubtos abipus.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Klopidogrelis vartojamas aterotrombozės reiškinių profilaktikai suaugusiems:

- ligoniams, sergantiems miokardo infarktu (praėjus kelioms dienoms, bet mažiau negu 35), išeminiu insultu (praėjus 7 dienoms, bet mažiau negu 6 mėnesiams) ar nustatyta, taip pat įsisenėjusia periferinių arterijų liga.
- ligoniams, kuriems yra ūminis vainikinių arterijų sindromas:
 - Nesusijęs su ST segmento pakilimu (nestabili krūtinės angina arba miokardo infarktas be Q bangos), įskaitant ligonius, kuriems po perkutaninės vainikinių kraujagyslių procedūros įstatomas stentas; šiais atvejais klopidogrelis derinamas su acetilsalicilo rūgštimi (ASR).
 - Gydytiems ligoniams, kuriems yra miokardo infarktas su ST segmento pakilimu ir kurie tinkami gydyti trombolize, klopidogrelis skiriamas kartu su acetilsalicilo rūgštimi (ASR)

Aterotrombozės ir tromboembolinių reiškinių profilaktika esant prieširdžių virpėjimui

Suaugusiems pacientams, sergantiems prieširdžių virpėjimu, kuriems yra bent vienas kraujagyslių reiškinių rizikos veiksnys ir kurie negali vartoti vitamino K antagonistų (VKA) ir kuriems kraujavimo rizika yra maža, aterotrombozės ir tromboembolinių reiškinių profilaktikai, įskaitant insultą, klopidogrelis vartojamas kartu su ASR.

Daugiau duomenų pateikiama 5.1 skyriuje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

- Suaugusiems ir vyresnio amžiaus žmonėms
Klopidogrelis reikia vartoti po 75 mg kartą per parą.

Ligoniams, kenčiantiems nuo ūminio vainikinių arterijų sindromo:

- Nesusijusio su ST tarpo pakilimu (nestabili krūtinės angina arba miokardo infarktas be Q bangos): iš pradžių reikia duoti vienkartinę 300 mg prisotinimo dozę, paskui – po 75 mg kartą per parą (kartu su 75 mg - 325 mg acetilsalicilo rūgštimi (ASR) per parą). Kadangi nuo didesnių ASR dozių didėja kraujavimo pavojus, ASR dozė turėtų būti ne didesnė kaip 100 mg. Optimali gydymo trukmė formaliai nenustatyta. Klinikiniais tyrimais pagrįsta gydymo trukmė – iki 12 mėnesių, didžiausia nauda nustatyta vaistinio preparato vartojant tris mėnesius (žr. 5.1 skyrių).
- Miokardo infarktas su ST segmento pakilimu: pradedant 300 mg prisotinimo doze, skiriama 75 mg klopido grelio dozė vieną kartą per parą, kartu skiriant ASR ir trombolitikų, arba tik ASR. Vyresniems kaip 75 metų pacientams klopido grelis paskiriamas be prisotinimo dozės. Sudėtinis gydymas turi būti pradėtas kaip galima anksčiau nuo simptomų pradžios ir tęsiamas ne mažiau kaip keturias savaites. Klopido grelio ir ASR derinio vartojimo ilgiau kaip keturias savaites nauda netirta (žr. 5.1 skyrių).

Ligoniams, sergantiems prieširdžių virpėjimu, reikia gerti vienkartinę 75 mg per parą klopido grelio dozę. Reikia pradėti gerti ASR (po 75-100 mg) ir tęsti vartojimą kartu su klopido greliu (žr. 5.1 skyrių).

Praleidus dozę:

- Jei praėjo mažiau nei 12 valandų nuo nustatyto vaisto vartojimo laiko, pacientai turi išgerti dozę nedelsiant, o sekancią dozę gerti įprastu nustatytu laiku.
 - Jei praėjo daugiau nei 12 valandų, pacientai turi išgerti sekancią dozę įprastu nustatytu laiku ir nevartoti dvigubos dozės.
- Vaikų populiacija
Klopido grelio vaikams negalima vartoti dėl su veiksmingumu susijusių priežasčių (žr. 5.1 skyrių).
 - Inkstų funkcijos sutrikimas
Pacientų su sutrikusia inkstų veikla gydymo patirties yra nedaug (žr. 4.4 skyrių).
 - Kepenų funkcijos sutrikimas
Pacientų, sergančių vidutinio sunkumo kepenų liga, kuri gali sąlygoti kraujavimo diatezę, gydymo patirties yra nedaug (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Galima vartoti nepriklausomai nuo valgio.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai bet kuriai 2 arba 6.1 skyriuje nurodytai.
- Sunkus kepenų veiklos sutrikimas.
- Patologinis kraujavimas, pavyzdžiui, kraujuojanti opa arba kraujo išsiliejimas į smegenis.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimas ir hematologiniai sutrikimai

Jei gydant atsiranda klinikinių kraujavimo simptomų, reikia nedelsiant nustatyti kraujo ląstelių kiekį ir/arba atlikti kitus reikiamus tyrimus, nes vaistinis preparatas kelia kraujavimo pavojų ir sukelia nepageidaujamas hematologines reakcijas (žr. 4.8 skyrių). Klopido greli, kaip ir kitus antitrombocitinius vaistinius preparatus, turi atsargiai vartoti ligoniai, kuriems gali būti padidėjęs kraujavimo pavojus po traumos, operacijos arba dėl kitokios pataloginės būklės, taip pat ligoniai, gydomi ASR, heparinu, glikoproteino IIb/IIIa inhibitoriais ar nesteroidiniais vaistiniais preparatais nuo uždegimo (NVNU) į skaitant Cox-2 inhibitorius, arba selektyviais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI), arba kitais vaistiniais preparatais, susijusiais su kraujavimo rizika, pvz., pentoksifilinu (žr. 4.5 skyrių). Ligonį reikia atidžiai stebėti, kad būtų laiku nustatyti kraujavimo požymiai, įskaitant slaptąjį kraujavimą, ypač pirmosiomis gydymo savaitėmis ir/arba po invazinių

širdies tyrimų ar operacijų. Kartu vartoti klopidogrelį ir geriamųjų antikoagulantų nerekomenduojama, nes gali sustiprėti kraujavimas (žr. 4.5 skyrių).

Jeigu ligonį numatoma operuoti ir trombocitų agregacijos slopinti laikinai nepageidaujama, gydymą klopidogreliu reikia nutraukti likus 7 dienoms iki operacijos. Prieš numatomą operaciją ir prieš pradėdamas vartoti bet kokius naujus vaistinius preparatus ligonis turi pasakyti gydytojui ir stomatologui, kad vartoja klopidogrelį. Klopidogrelis ilgina kraujavimo laiką, todėl jį turi atsargiai vartoti ligoniai, kuriems yra didesnis kraujavimo pavojus (ypač kraujavimo iš virškinimo trakto ir į akis).

Ligonį reikia įspėti, kad vartojant klopidogrelį (vieną arba kartu su ASR) gali ilgiau kraujuoti ir kad jis praneštų gydytojui apie bet kokią neįprastą (pagal vietą arba trukmę) kraujavimą.

Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP)

Pavartoję klopidogrelio, net ir trumpai, labai retai ligoniai susergera trombine trombocitopenine purpura (TTP). Ji pasireiškia trombocitopenija ir mikroangiopatine hemolizine mažakraujyste, susijusia su neurologiniais simptomais, inkstų veiklos sutrikimu arba karščiavimu. TTP kuri gali baigtis mirtimi, būtina gydyti nedelsiant; vienas iš gydymo būdų – plazmaferezė.

Įgyta hemofilija

Gauta pranešimų apie vartojusiems klopidogrelio pasireiškusių įgytą hemofiliją. Nustačius izoliuoto dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (DATL) pailgėjimą, pasireiškiantį su kraujavimu arba be jo, reikia įvertinti įgytos hemofilijos atsiradimo galimybę. Pacientai, kuriems yra diagnozuota įgyta hemofilija turi būti prižiūrimi ir gydomi specialistų, o klopidogrelio vartojimas turi būti nutrauktas.

Neseniai buvęs išeminis insultas

Atsižvelgiant į tai, kad trūksta duomenų, klopidogrelio negalima rekomenduoti ūminiam išeminiam insultui gydyti (per pirmąsias septynias dienas).

Cytochromas P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika. Pacientams, kurių CYP2C19 metabolizmas yra menkas, vartojant klopidogrelį rekomenduojamomis dozėmis, aktyvaus klopidogrelio metabolito susidaro mažiau ir jo poveikis trombocitų funkcijai būna silpnesnis. Tyrimų pagalba galima nustatyti paciento CYP2C19 genotipą.

Kadangi CYP2C19 iš dalies verčia klopidogrelį jo veikliu metabolitu, tikėtina, kad šio fermento aktyvumą slopinančių vaistinių preparatų vartojimas gali sumažinti veiklaus klopidogrelio metabolito koncentraciją. Klinikinė šios sąveikos reikšmė nežinoma. Atsargumo dėlei neturėtų būti skatinama kartu vartoti stiprių ir vidutinio stiprumo CYP2C19 inhibitorių (CYP2C19 inhibitorių sąrašą žr. 4.5 skyriuje, taip pat žr. 5.2 skyrių).

CYP2C8 substratai

Būtina imtis atsargumo priemonių pacientams, kurie gydomi klopidogreliu kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP2C8 substratai (žr. 4.5 skyrių).

Kryžminės reakcijos vartojant tienopiridinų

Būtina įvertinti, ar pacientui nebuvo pasireiškusių padidėjusio jautrumo tienopiridinams (pvz., klopidogreliui, tiklopidinui, prazugreliui) reakcijų, kadangi gauta duomenų apie kryžmines reakcijas vartojant tienopiridinų (žr. 4.8 skyrių). Tienopiridinai gali sukelti lengvų ir sunkių alerginių reakcijų, pvz., išbėrimą, angioneurozinę edemą, ar hematologinių kryžminių reakcijų, tokių kaip trombocitopenija ir neutropenija. Jei pacientui jau buvo atsiradusi alerginė ir (arba) hematologinė reakcija į vieną tienopiridiną, tokios pačios ar kitokios reakcijos į kitokį tienopiridiną atsiradimo rizika gali būti didesnė. Pacientus, kuriems jau buvo pasireiškusi alergija tienopiridinams, rekomenduojama stebėti, ar neatsiranda padidėjusio jautrumo požymių.

Inkstų sutrikimas

Ligonius, kurių inkstų veikla sutrikusi, gydymo klopidogreliu patirties yra nedaug, todėl juos klopidogreliu reikia gydyti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų sutrikimas

Nedidelė patirtis ir gydant ligonius, kurių kepenų veikla vidutiniškai sutrikusi. Tokiems ligoniams gali būti dažniau hemoraginė diatezė, todėl klopidogreliu juos reikia gydyti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Clopidogrel Acino sudėtyje yra hidrinto ricinų aliejaus, kuris gali sukelti skrandžio sutrikimus ir viduriavimą.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, susiję su kraujavimo rizika. Dėl galimo adityvaus poveikio padidėja kraujavimo rizika. Vaistinių preparatų, kurie yra susiję su kraujavimo rizika, kartu su klopidogreliu būtina vartoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Geriamieji antikoagulantai: Kartu vartoti klopidogrelį ir geriamųjų antikoagulantų nerekomenduojama, nes gali sustiprėti kraujavimas (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, ilgai gydomiems varfarinu, klopidogrelio vartojimas 75 mg per parą nepakeitė S-varfarino farmakokinetikos arba Tarptautinio Normalizuoto Santykio (angl. INR). Tačiau klopidogrelio vartojimas kartu su varfarinu padidina kraujavimo riziką dėl savarankiškų poveikių hemostazei.

Glikoproteino IIb/IIIa inhibitoriai: Ligoniams, gydomiems glikoproteino IIb/IIIa inhibitoriais, klopidogrelį reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Acetilsalicilo rūgštis (ASR): ASR nekeičia klopidogrelio slopinamos trombocitų agregacijos, kurią sukelia ADP, tačiau klopidogrelis stiprina ASR poveikį kolageno sukeltai trombocitų agregacijai. Vis dėlto kartu su klopidogreliu vieną parą dukart pavartojus po 500 mg ASR, klopidogrelio sukeltas kraujavimo laiko pailgėjimas reikšmingai nepadidėja. Galima farmakodinaminė klopidogrelio ir acetilsalicilo rūgšties sąveika, dėl jos gali padidėti kraujavimo pavojus. Taigi šiuos vaistinius preparatus kartu vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių). Nepaisant to, klopidogrelis ir ASR kartu buvo vartoti iki vienerių metų (žr. 5.1 skyrių).

Heparinas: Atliekant sveikų žmonių klinikinį tyrimą, dėl vartojamo klopidogrelio nereikėjo mažinti heparino dozės, klopidogrelis nekeitė heparino poveikio kraujo krešumui. Kartu vartojamas heparinas nekeitė klopidogrelio slopinamojo poveikio trombocitų agregacijai. Vis dėlto galima klopidogrelio ir heparino farmakodinaminė sąveika, didinanti kraujavimo pavojų, todėl šie vaistiniai preparatai kartu vartotini atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Tromboliziniai vaistiniai preparatai: Kartu vartojamų klopidogrelio, specifiskai fibriną veikiančių bei kitokių trombolizinių vaistinių preparatų ir heparino grupės preparatų saugumas vertintas tyrimo, kuriame dalyvavo ūmaus miokardo infarkto ištikti pacientai, metu. Kliniskai reikšmingo kraujavimo atsiradimo dažnumas buvo panašus į nustatytą kartu vartojant trombolizinių vaistinių preparatų ar heparino ir ASR (žr. 4.8 skyrių).

NVNU. Kliniskai tiriamiems sveikiems savanoriams, kartu vartojusiems klopidogrelį ir naprokseną, didėjo slaptasis kraujavimas iš virškinimo trakto. Tačiau sąveikos su kitais NVNU tyrimų neatlikta, todėl kol kas neaišku, ar kraujavimo iš virškinimo trakto pavojų didina visi NVNU (įskaitant Cox-2 inhibitorius) ir klopidogrelį kartu vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

SSRI. Kadangi SSRI daro įtaką trombocitų aktyvavimui ir didina kraujavimo riziką, SSRI kartu su klopidogreliu skirti reikiai atsargiai.

Derinimas su kitais vaistiniais preparatais

Kadangi CYP2C19 iš dalies verčia klopidogrelį jo veikliu metabolitu, tikėtina, kad šio fermento aktyvumą slopinančių vaistinių preparatų vartojimas gali sumažinti veiklaus klopidogrelio metabolito koncentraciją. Klinikinė šios sąveikos reikšmė nežinoma. Atsargumo dėlei neturėtų būti skatinama kartu vartoti stiprių ar vidutinio stiprumo CYP2C19 inhibitorių (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaistiniams preparatams, kurie yra stiprūs arba vidutinio stiprumo CYP2C19 inhibitoriai, priklauso, pvz., omeprazolas ir ezomeprazolas, fluvoksaminas, fluoksetinas, moklobemidas, vorikonazolas, flukonazolas, tiklopidinas, karbamazepinas ir efavirenzas.

Protonų siurblio inhibitoriai (PSI):

Vartojant omeprazolą 80 mg kartą per parą kartu su klopidogreliu tuo pačiu metu arba su 12 valandų pertrauka tarp šių dviejų vaistų vartojimo, sumažėja aktyvaus klopidogrelio metabolito ekspozicija 45 % (vartojant įsotinimo dozę) ir 40 % (vartojant palaikomąją dozę). Tai buvo susiję su trombocitų agregacijos slopinimo sumažėjimu 39 % (vartojant įsotinimo dozę) ir 21 % (vartojant palaikomąją dozę). Tikėtina, kad ezomeprazolas su klopidogreliu sąveikauja panašiai.

Stebėjimo ir klinikinių tyrimų metu gauti prieštaringi duomenys dėl šios farmakokinetinės (FK) ir farmakodinaminės (FD) sąveikos klinikinės reikšmės pagrindinių širdies ir kraujagyslių reiškinų atsiradimui. Atsargumo dėlei neturėtų būti skatinama kartu vartoti omeprazolo ar ezomeprazolo (žr. 4.4 skyrių).

Mažiau išreikštas metabolito poveikio sumažėjimas buvo stebėtas vartojant pantoprazolą ar lansoprazolą.

Aktyvaus metabolito koncentracija plazmoje sumažėjo 20% (vartojant įsotinimo dozę) ir 14% (vartojant palaikomąją dozę), kai kartu buvo vartojama 80 mg pantoprazolo per parą. Tai buvo susiję su trombocitų agregacijos slopinimo sumažėjimu atitinkamai 15% ir 11%. Šie tyrimai rodo, kad klopidogrelį galima vartoti su pantoprazolu.

Nėra įrodymų, kad kiti skrandžio sulčių rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai, tokie kaip H2 blokatoriai ar antacidiniai preparatai veikia klopidogrelio antitrombocitinį aktyvumą.

Kiti vaistiniai preparatai.

Klopidogrelis ir kitų vaistinių preparatų galimai farmakodinaminei ir farmakokinetinei sąveikai nustatyti atlikta keletas kitų klinikinių tyrimų. Vartojant klopidogrelį su atenololiu, nifedipinu arba abiem šiais vaistiniais preparatais kartu, kliniškai svarbios farmakodinaminės sąveikos nepastebėta. Klopidogrelis farmakodinaminiam aktyvumui taip pat nedarė reikšmingos įtakos kartu su juo vartojamas fenobarbitalis ar estrogenai.

Klopidogrelis nekeitė kartu vartojamo digoksino ar teofilino farmakokinetikos. Antacidiniai vaistiniai preparatai nekeitė klopidogrelio absorbcijos.

CAPRIE tyrimo rezultatai parodė, kad kartu su klopidogreliu vartoti fenitoiną ir tolbutamidą, kurie metabolizuojami CYP2C9, yra saugu.

Vaistiniai preparatai, kurie yra CYP2C8 substratai. Klopidogrelis vartojimas buvo susijęs su repaglinido ekspozicijos padidėjimu sveikų savanorių organizme. *In vitro* tyrimai parodė, kad repaglinido ekspozicija padidėja dėl klopidogrelio gliukurono metabolito sukeliama CYP2C8 slopinimo. Kadangi yra koncentracijos plazmoje padidėjimo rizika, klopidogrelis vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių klirensas yra daugiausia susijęs su CYP2C8 metabolizmu, (pvz., repaglinidu, paklitakseliu) būtina atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Be aprašytosios specifinės vaistinių preparatų sąveikos, klopidogrelis sąveikos tyrimų su kitais vaistiniais preparatais, dažnai vartojamais aterotrombozinei ligai gydyti, neatlikta. Tačiau klopidogrelis klinikiniuose tyrimuose dalyvavę ligoniai buvo gydomi įvairiais vaistiniais preparatais, iš jų diuretikais, beta adrenoblokatoriais, AKF inhibitoriais, kalcio antagonistais, cholesterolio koncentraciją mažinančiais, vainikines kraujagysles plečiančiais vaistiniais preparatais, taip pat vaistiniais preparatais nuo diabeto (įskaitant insuliną), epilepsijos, GPIIb/IIIa antagonistais; kliniškai svarbios nepageidaujamos sąveikos nepastebėta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Kadangi nėra klinikinių duomenų apie nėščiųjų gydymą klopidogreliu, atsargumo dėlei nėštumo metu šio vaistinio preparato geriau nevartoti.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

Ar klopidogrelio išsiskiria su moters pienu, nežinoma. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad klopidogrelio su pienu išsiskiria. Atsargumo dėlei klopidogrelio vartojimo laikotarpiu maitinimo krūtimi tęsti nerekomenduojama

Vaisingumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad klopidogrelis vaisingumo neveikia.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Klopidogrelis gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klopidogrelio saugumas vertintas tiriant daugiau nei 44 000 pacientų dalyvavusių klinikiniuose tyrimuose, iš jų daugiau nei 12 000 pacientų gydėsi 1 metus ar ilgiau. Duomenys apie kliniškai svarbias CAPRIE, CURE, CLARITY ir COMMIT tyrimų metu pastebėtas nepageidaujamas reakcijas pateikti toliau. Bendrai paėmus, CAPRIE tyrimo metu 75 mg klopidogrelio paros dozės toleravimas buvo panašus kaip ir 325 mg ASR paros dozės ir nepriklausė nuo amžiaus, lyties ar rasės. Be klinikinių tyrimų patirties, buvo gauti ir spontaniniai pranešimai apie nepageidaujamas reakcijas.

Kraujavimas yra dažniausia nepageidaujama reakcija, pastebėta tiek klinikinių tyrimų metu, tiek ir vaistiniam preparatui jau esant rinkoje. Šiuo atveju kraujavimas dažniausiai būdavo pastebėtas pirmąjį gydymo mėnesį.

CAPRIE tyrimo duomenimis, bendrasis kraujavimų dažnumas gydant arba klopidogreliu, arba ASR buvo 9,3 %. Stiprių kraujavimų dažnis buvo panašus gydant klopidogreliu ir ASR.

CURE tyrimo duomenimis per pirmąsias 7 dienas po vainikinių arterijų šuntavimo operacijų stiprių kraujavimų nepadaugėjo, kai gydymas klopidogreliu ir ASR buvo nutrauktas daugiau kaip prieš 5 dienas iki operacijos. Kai likus 5 dienoms iki šuntavimo operacijos toliau buvo gydoma, gausiai kraujavo 9,6 % klopidogreliu ir ASR bei 6,3 % placebo ir ASR gydytų ligonių.

CLARITY klinikinio tyrimo metu tiriamųjų, vartojusių klopidogrelį ir ASR, grupėje bet koks kraujavimas buvo nustatytas dažniau, negu placebo ir ASR vartojusių grupėje. Stipraus kraujavimo dažnis šiose grupėse buvo panašus. Tai atitiko ir pacientų pogrupiuose, į kuriuos jie buvo suskirstyti pagal charakteristikas, buvusias prieš pradėdant tyrimą, ir pagal fibrinolizinį gydymą ar gydymą heparinu.

COMMIT klinikiniame tyrime stipraus kraujavimo ne į smegenis ir kraujavimo į smegenis bendrasis dažnis abiejose grupėse buvo mažas ir panašus.

ACTIVE-A klinikiniame tyrime stipraus kraujavimo dažnis buvo didesnis klopidogrelį ir ASR vartojusių grupėje nei vartojusių placebo ir ASR (atitinkamai 6,7 % ir 4,3 %). Stiprus kraujavimas abiejose grupėse dažniausiai buvo ekstrakranijinės kilmės (5,3 % klopidogrelį ir ASR vartojusiųjų grupėje; 3,5 % placebo ir ASR vartojusiųjų grupėje). Intrakranijinis kraujavimas buvo dažnesnis klopidogrelį ir ASR vartojusių grupėje lyginant su placebo ir ASR grupe (atitinkamai 1,4 % ir 0,8 %). Abiejose grupėse mirtino kraujavimo (1,1 % klopidogrelį ir ASR vartojusių grupėje ir 0,7 % placebo ir

ASR grupėje) ir hemoraginio insulto (atitinkamai 0,8 % ir 0,6 %) statistiškai reikšmingo dažnių skirtumo nepastebėta.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios arba klinikinių tyrimų metu, arba pastebėtos vaistiniam preparatui esant rinkoje, pateiktos toliau lentelėje. Jų dažnis vertintas taip: dažnos ($\geq 1/100$, $< 1/10$), nedažnos ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), retos ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), labai retos ($< 1/10\ 000$) dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemų klasė	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti, dažnis nežinomas*
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija	Neutropenija, įskaitant sunkią neutropeniją	Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP) (žr. 4.4 skyrių), aplastinė anemija, pancitopenija, agranulocitozė, sunki trombocitopenija, įgyta hemofilija, granulocitopenija, mažakraujystė.
Imuninės sistemos sutrikimai				Seruminė liga, anafilaktoidinės reakcijos, kryžminės padidėjusio jautrumo vaistiniam preparatui reakcijos vartojant tienopiridinų (pvz., tiklopidino, prazugrelio) (žr. 4.4 skyrių)*
Psichikos sutrikimai				Haliucinacijos, sumišimas
Nervų sistemos sutrikimai		Kraujavimas į kaukolės ertmę (kai kurie atvejai buvo mirtini), galvos skausmas, parestezija, svaigulys		Skonio jutimo sutrikimai
Akių sutrikimai		Kraujavimas akyse (junginėje, akies obuolyje, tinklainėje).		
Ausų ir labirintų sutrikimai			Galvos sukimasis	
Kraujagyslių sutrikimai	Hematoma			Sunkus kraujavimas, kraujavimas iš operacinės žaizdos, vaskulitas, hipotenzija

Organų sistemų klasė	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti, dažnis nežinomas*
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kraujavimas iš nosies			Kraujavimas kvėpavimo sistemoje (kraujas skrepliuose, kraujavimas plaučiuose), bronchų spazmas, intersticinis pneumonitas, eozinofilinė pneumonija
Virškinimo trakto sutrikimai	Kraujavimas virškinimo trakte, viduriavimas, pilvo skausmas, dispepsija	Skrandžio opa ir dvylikapirštės žarnos opa, gastritas, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, vidurių pūtimas	Kraujavimas retroperitoniniame tarpe	Kraujavimas virškinimo trakte ir retroperitoniniame tarpe (kai kuriais atvejais pasibaigęs mirtimi), pankreatitas, kolitas (įskaitant opinį ar limfocitinį kolitą), stomatitas.
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				Ūmus kepenų funkcijos nepakankamumas, hepatitas, nenormalūs kepenų veiklos tyrimų rezultatai.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Kraujosruvos	Išbėrimas, niežulys, kraujavimas odoje (purpura)		Pūslinis dermatitas (toksinė epidermio nekrolizė, <i>Stevens Johnson</i> sindromas, daugiaformė eritema, ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė (ang. <i>acute generalised exanthematous pustulosis</i> , AGEP)), angioedema, vaistinių preparatų sukeltas padidėjusio jautrumo sindromas, vaistinių preparatų sukeltas išbėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (<i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i> , DRESS), eritematozinis išbėrimas arba ekfoliacija, dilgėlinė, egzema, paprastoji kerpligė.

Organų sistemų klasė	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti, dažnis nežinomas*
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai			Ginekomastija	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				Kraujavimas į skeletą ar raumenis (hemartrozė), artritas, sąnarių skausmas, raumenų skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Hematurija		Glomerulonefritas, padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje.
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Kraujavimas dūrio vietoje			Karščiavimas
Tyrimai		Pailgėjęs kraujavimo laikas, sumažėjęs neutrofilų skaičius, sumažėjęs trombocitų skaičius		

* Informacija, susijusi su klopidogreliu, kurios dažnis „nežinomas“.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pavartojus per didelę klopidogrelio dozę, gali pailgėti kraujavimo laikas ir prasidėti nenormalus kraujavimas. Pastebėjus kraujavimą reikia pradėti tinkamą gydymą.

Klopidogrelio farmakologinio antidoto nėra. Jei reikia nedelsiant koreguoti pailgėjusį kraujavimo laiką, klopidogrelio poveikį gali pašalinti trombocitų perpylimas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: trombocitų agregacijos inhibitoriai, išskyrus hepariną.
ATC kodas: B01AC-04.

Veikimo mechanizmas

Klopidogrelis yra vaisto pirmtakas, kurio vienas iš metabolitų slopina trombocitų agregaciją. Klopidogrelis CYP450 fermento pagalba verčiamas veikliu jo metabolitu, kuris slopina trombocitų agregaciją. Klopidogrelis pasirinktinai slopina adenozindifosfato (ADP) jungimąsi prie trombocitų P2Y₁₂ receptorių, ADP negali aktyvinti GPIIb/IIIa komplekso, dėl to slopinama trombocitų agregacija.

Dėl negrįžtamo jungimosi, paveikti trombocitai pakinta visai jų gyvavimo trukmei (apytiksliai 7-10 parų) ir trombocitų veikla sunormalėja tik pasigaminus naujiems trombocitams. Blokuodamas trombocitų aktyvinimą atspalaidavusiu ADP, klopidogrelis slopina ir kitų agonistų sukeliama trombocitų agregaciją.

Kadangi veiklus klopidogrelio metabolitas susidaro fermentų CYP450 pagalba (kai kurie jų yra polimorfiniai arba gali būti slopinami kitų vaistinių preparatų), todėl ne visiems pacientams trombocitų agregacija bus tinkamai slopinama.

Farmakodinaminis poveikis

75 mg klopidogrelio paros dozė labai slopina ADP sukeliama trombocitų agregaciją jau pirmąją parą. Ją vartojant kartotinai šis poveikis stiprėja ir nusistovi 3 - 7 dieną. Kai poveikis yra nusistovėjęs, 75 mg paros dozė nuslopina agregaciją vidutiniškai 40 - 60 %. Nutraukus gydymą per 5 dienas trombocitų agregacija ir kraujavimo laikas dažniausiai palaipsniui grįžta į pradinį lygį.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klopidogrelio saugumas ir veiksmingumas buvo vertintas 5 dvigubai aklų klinikinų tyrimų metu, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 88 000 pacientų: *CAPRIE* tyrimas, kuriuo palyginti klopidogrelis ir ASR, ir *CURE*, *CLARITY*, *COMMIT* ir *ACTIVE-A* tyrimai, kuriais palyginti klopidogrelis ir placebo, abu vaistinius preparatus skiriant kartu su ASR ir kitu standartiniu gydymu.

Nesenas miokardo infarktas (MI), neseniai įvykęs insultas ar nustatyta periferinių arterijų liga

Atliekant *CAPRIE* tyrimą gydyti 19 185 ligoniai, kuriems buvo aterotrombozė: neseniai įvykęs miokardo infarktas (< 35 dienos) arba išeminis insultas (prieš 7 ar daugiau dienų, bet mažiau negu prieš 6 mėnesius) arba nustatyta periferinių arterijų liga (PAL). Visi klinikinio stebėjimo dalyviai buvo randomizuoti: 1 – 3 metus viena dalis pacientų kasdien gerė 75 mg klopidogrelio, kita dalis - 325 mg ASA. Dauguma ligonių pirmosiomis dienomis po ūminio miokardo infarkto buvo gydyti ASR.

Klopidogrelis reikšmingai mažino naujų išeminių reiškinių (miokardo infarkto, išeminio insulto ir mirčių nuo kraujagyslių ligų) dažnumą, lyginant su ASR. Atliekant analizę paaiškėjo, kad klopidogreliu gydytiems ligoniams buvo 939, o ASR gydytiems ligoniams – 1 020 reiškinių (santykinis rizikos sumažėjimas (SRS) 8,7 % [95 % PI: 0,2 - 16,4]; p=0,045); tai reiškia, kad iš 1 000 ligonių, gydytų dvejus metus, papildomai 10 ligonių (PI: 0 - 20) buvo apsaugoti nuo naujo išeminio reiškinio. Bendrojo mirtingumo, kaip antrinio kriterijaus, analizės duomenimis, reikšmingo skirtumo tarp klopidogrelio ir ASR nepastebėta (atitinkamai 5,8 % ir 6,0 %).

Analizuojant pogrupius pagal ligas (miokardo infarktą, išeminį insultą ir PAL), didžiausias teigiamas poveikis (statistiškai reikšmingas; p=0,003) nustatytas ligoniams, sirgusiems PAL (ypač tiems, kurie buvo sirgę ir miokardo infarktu) (SRS = 23,7 %, PI nuo 8,9 iki 36,2), ir mažesnis (reikšmingai nesiskyręs nuo ASR) – insultu sirgusiems ligoniams (SRS = 7,3 %, PI nuo -5,7 iki 18,7 [p=0,258]). Ligonių, kuriuos neseniai buvo ištikęs miokardo infarktas, gydymas klopidogreliu buvo ne toks veiksmingas kaip ASR, bet skirtumas statistiškai nereikšmingas (SRS = -4,0 %, PI nuo -22,5 iki 11,7 [p=0,639]). Be to, pogrupių pagal amžių analizė parodė, kad teigiamas klopidogrelio poveikis vyresniems kaip 75 metų ligoniams buvo mažesnis negu 75 metų ir jaunesniems ligoniams.

Kadangi *CAPRIE* tyrimu nebuvo siekiama vertinti įvairių pogrupių ligonių gydymo veiksmingumo, neaišku, ar nustatytieji santykinio rizikos sumažėjimo skirtumai tikri, ar atsitiktiniai.

Ūminis vainikinių arterijų sindromas

CURE tyrimas apėmė 12 562 ligonius, kuriems buvo nesusijęs su ST tarpo pakilimu ūminis vainikinių arterijų sindromas (nestabili krūtinės angina arba miokardo infarktas, nesusijęs su Q banga) ir nuo paskutinio krūtinės skausmo priepuolio ar išemijos simptomų pradžios nebuvo praėjusios 24 valandos. Ligoniams turėjo būti EKG pokyčių, rodančių naują išemiją, arba bent dukart padidėjęs, palyginti su

viršutine normos riba, širdies fermentų ar troponino I arba T kiekis. Randomizuoti ligoniai buvo gydomi klopidogreliu (prisotinimo 300 mg doze, paskui po 75 mg per parą) ir ASR (75 - 325 mg kartą per parą) (6 259 ligoniai) arba placebo ir ASR (6 303 ligoniai) kartu su įprastiniais vaistinėmis preparatais. Gydomo trukmė – iki vienerių metų. Atliekant CURE tyrimą 823 ligoniai (6,6 %) taip pat buvo gydomi GPIIb/IIIa receptorių antagonistais. Heparinai gydyti daugiau kaip 90 % ligonių; šis gydymas reikšmingai nekeitė santykinio kraujavimų dažnumo, būdingo klopidogreliu ir placebo gydytų ligonių grupėms.

Klopidogreliu gydytų ligonių, kuriems nustatyta pagrindinė vertinamoji baigtis [kardiovaskulinė (KV) mirtis, miokardo infarktas (MI) arba insultas], buvo 582 (9,3 %), o placebo gydytų ligonių – 719 (11,4 %); santykinė rizika klopidogreliu gydytiems ligoniams sumažėjo 20 % (95 % PI 10 - 28 %, $p=0,00009$) (santykinė rizika sumažėjo 17 %, kai ligoniai buvo gydomi konservatyviai, 29 % – kai buvo atliekama perkutaninė transluminalinė vainikinė angioplastika (PTCA) su stentu ar be jo, ir 10 % – kai buvo atliekama vainikinių arterijų šuntavimo operacija (CABG)). Per 0 - 1, 1 - 3, 3 - 6, 6 - 9 ir 9 - 12 tyrimo mėnesius naujų širdies ir kraujagyslių reiškinių (pagrindinės vertinamosios baigties) buvo išvengta, t. y. santykinė rizika sumažėjo atitinkamai 22 % (PI: 8,6 - 33,4), 32 % (PI: 12,8 - 46,4), 4 % (PI: -26,9 - 26,7), 6 % (PI: -33,5 - 34,3) ir 14 % (PI: -31,6 - 44,2). Taigi po 3 mėnesių palankus gydymo klopidogreliu ir ASR pageidaujami pokyčiai toliau nedidėjo, o kraujavimų pavojus liko (žr. 4.4 skyrių).

CURE tyrimo duomenimis, klopidogrelio vartojimas sumažino poreikį gydyti trombolizininiais vaistinėmis preparatais (SRS = 43,3 %, PI: 24,3 - 57,5 %) ir GPIIb/IIIa inhibitoriais (SRS = 18,2 %, PI: 6,5 - 28,3 %).

Ligonių, kuriems nustatyta kompleksinė pagrindinė vertinamoji baigtis (KV mirtis, MI, insultas arba gydymui atspari išemija), klopidogreliu gydytų grupėje buvo 1 035 (16,5 %), o placebo gydytų grupėje – 1 187 (18,8 %); santykinė rizika klopidogreliu gydytiems ligoniams sumažėjo 14 % (95 % PI 6 - 21 %, $p=0,0005$). Ši nauda daugiausia priklausė nuo statistiškai reikšmingo MI atvejų sumažėjimo [287 atvejai (4,6 %) klopidogreliu gydytų ligonių grupėje ir 363 atvejai (5,8 %) placebo gydytų ligonių grupėje]. Įtakos pakartotinės hospitalizacijos dėl nestabilios krūtinės anginos dažnumui nepastebėta.

Rezultatai, nustatyti vertinant pagal įvairius rodiklius (pvz., nestabilią krūtinės anginą arba MI be Q bangos, mažą ir didelį rizikos lygį, cukrinį diabetą, revaskuliarizacijos būtinumą, amžių, lytį ir kitus), atitiko pagrindinės analizės rezultatus: 2 172 pacientų (17 % visų CURE dalyvavusių ligonių), kuriems buvo įstatytas stentas (Stent-CURE), duomenų post-hoc analizė parodė, kad klopidogreliu gydytiems ligoniams pasireiškė reikšmingas reliatyvus rizikos sumažėjimas (RRS), palyginti su placebo vartojusiais pacientais: 26,2 %, vertinant pagrindinę baigtį (mirtį nuo širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų, MI, insulta), bei 23,9 %, vertinant antrinę baigtį (mirtį nuo širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų, MI, insulta ar į gydymą nereaguojančią išemiją). Be to, minėtiems pacientams nekilo jokių ypatingų problemų dėl klopidogrelio saugumo. Duomenys, gauti analizuojant šio pogrupio pacientus, atitiko bendrus tyrimo rezultatus.

Klopidogrelio nauda nepriklausė nuo kito neatidėliotino ar ilgalaikio širdies ir kraujagyslių ligos gydymo (pvz., heparino arba MMMH, GPIIb/IIIa antagonistų, lipidų koncentraciją mažinančių vaistinių preparatų, beta adrenoblokatorių, AKF inhibitorių). Klopidogrelio efektyvumas taip pat nepriklausė nuo ASR dozės (75 - 325 mg kartą per parą).

Klopidogrelio saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems ūminiu MI su ST segmento pakilimu, buvo vertintas 2 randomizuotuose, placebo kontroliuojamuose, dvigubai akluose klinikiniuose tyrimuose CLARITY ir COMMIT.

Į CLARITY tyrimą buvo įtraukti 3 491 pacientas, kuriems nuo MI su ST pakilimu pradžios buvo praėję ne daugiau kaip 12 valandų ir kuriems buvo planuojama skirti gydymą trombolize. Pacientai gavo klopidogrelį (300 mg prisotinimo dozė, po to 75 mg dozė vieną kartą per parą, $n=1 752$) arba placebo ($n=1 739$), kartu su abiem vaistinėmis preparatais skiriant ASR (nuo 150 iki 325 mg prisotinimo dozė, po to nuo 75 iki 162 mg dozė per parą), fibrinolizinį preparatą ir, kai tiko, hepariną.

Pacientai buvo stebimi 30 dienų. Pirminis tyrimo tikslas (pagrindinė vertinamoji baigtis) buvo arba angiogramoje prieš išmetimą matomas infarktą sukėlusios užsikimšusios arterijos vaizdas, arba mirties, arba prieš vainikinių arterijų angiografiją pasikartojusio MI atvejis. Pacientams, kurie nepergyveno angiografijos, pirminis tyrimo tikslas buvo mirtis arba iki aštuntosios dienos ar iki išrašymo iš ligoninės pasikartojęs MI. 19,7 % pacientų populiacijos buvo moterys, 29,2 % - 65 metų ir vyresni tiriamieji. 99,7 % pacientų gavo fibrinolitikų (fibrinui specifinius 68,7 %, fibrinui nespecifinius 31,1 %), 89,5 % - hepariną, 78,7 % - betablokatorių, 54,7 % - AKF inhibitorių ir 63 % - statinų.

Penkiolikai procentų (15,0 %) pacientų klopido-grelį gavusiųjų grupėje ir 21,7 % pacientų placebo gavusiųjų grupėje buvo nustatytas pirminis tyrimo tikslas (pagrindinė vertinamoji baigtis), o tai rodo 6,7 % absoliutų sumažėjimą ir 36 % persvarą klopido-grelio naudai (95 % PI: 24,47 %; $p < 0,001$). Daugiausia tai susiję su infarktą sukėlusios užsikimšusios arterijos atvejų sumažėjimu. Ši nauda buvo tokia pat visuose prespecifiniuose pacientų pogrupiuose, tarp jų pagal pacientų amžių ir lytį, infarkto vietą arba vartotos fibrinolizės ar heparino tipą.

Į 2x2 faktorialo modelio klinikinį tyrimą COMMIT buvo įtraukti 45 852 pacientai, kuriems nuo įtariamo MI su jį patvirtinančiais EKG pakitimais (pvz., ST pakilimas, ST nusileidimas ar kairiosios Hiso pluošto šakos blokada) simptomų pradžios buvo praėjusios ne daugiau kaip 24 valandos. Pacientai 28 dienas arba iki išrašymo iš ligoninės gavo klopido-grelį (75 mg per parą, $n=22\ 961$) arba placebo ($n=22\ 891$) kartu su ASR (162 mg per parą). Pirminiai tyrimo tikslai (pagrindinės vertinamosios baigtys) buvo bet kokios priežasties nulemta mirtis ir pirmasis kartotinio infarkto, insulto ar mirties pasireiškimas. 27,8 % tiriamųjų buvo moterys, 58,4 % - 60 metų ir vyresni pacientai (26 % - 70 metų ir vyresni), 54,5 % pacientų gavo fibrinolitikų.

Klopido-grelis reikšmingai sumažino bet kokios priežasties nulemtos mirties santykinę riziką iki 7 % ($p=0,029$), kartotinio infarkto, insulto ar mirties derinio santykinę riziką iki 9 % ($p=0,002$), o tai rodo atitinkamai 0,5 % ir 0,9 % absoliutų sumažėjimą. Ši nauda nepriklauso nuo amžiaus, lyties ar fibrinolitikų vartojimo ir buvo stebima jau po 24 valandų.

Prieširdžių virpėjimas

Atskiri ACTIVE programos klinikiniai tyrimai, ACTIVE-W ir ACTIVE-A, apėmė pacientus, sergančius prieširdžių virpėjimu (PV) ir turinčius mažiausiai vieną kraujagyslių reiškinių rizikos veiksni. Remiantis įtraukimo kriterijais, į ACTIVE-W tyrimą gydytojai įtraukė pacientus, galinčius vartoti vitamino K antagonistus (VKA), tokius kaip varfariną. ACTIVE-A tyrimas apėmė pacientus, kurie negalėjo vartoti VKA, kadangi jie negalėjo arba nepageidavo taip gydytis.

ACTIVE-W tyrimas parodė, kad gydymas vitamino K antagonistais buvo veiksmingesnis nei klopido-greliu ir ASR.

ACTIVE-A ($n=7\ 554$) buvo multicentrinis, randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kurio metu buvo lyginama 75 mg klopido-grelio paros dozė vartojama kartu su ASR ($n=3772$) ir placebo vartojama kartu su ASR ($n=3\ 782$). Rekomenduojama ASR dozė buvo nuo 75 mg iki 100 mg per parą. Pacientai buvo gydomi iki 5 metų.

ACTIVE programos metu randomizuoti tie pacientai, kuriems buvo dokumentais pagrįstas PV, t.y. per paskutinius 6 mėnesius buvo nuolatinis PV arba mažiausiai 2 pasikartojantys PV epizodai ir kurie turėjo mažiausiai vieną iš šių rizikos veiksnių: vyresnis nei 75 metų amžius arba amžius nuo 55 iki 74 metų ir arba cukrinis diabetas, kurį reikia gydyti vaistais, arba dokumentais pagrįsti anksčiau buvęs MI ar vainikinių arterijų liga; gydyta sisteminė hipertenzija; buvęs insultas, buvęs praeinantį galvos smegenų išemijos priepuolis arba ne CNS sistemos embolija, kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas kai kairiojo skilvelio išmetimo frakcija $< 45\ %$; arba dokumentais pagrįsta periferinių kraujagyslių liga. Vidutinis balas pagal CHADS₂ buvo 2,0 (svyravo nuo 0 iki 6).

Svarbiausi neįtraukimo kriterijai buvo 6 ankstesnių mėnesių laikotarpiu dokumentuota pepsinė opa, buvęs kraujavimas į smegenis, reikšminga trombocitopenija (trombocitų kiekis $< 50 \times 10^9/l$), būtinybė

vartoti klopido­grelio ar geriamųjų antikoagulantų (GA) bei bet kurios iš dviejų medžiagų netoleravimas.

Septyniasdešimt trys procentai (73 %) pacientų įtraukti į ACTIVE-A tyrimą gydytojo vertinimu negalėjo vartoti VKA dėl INR (angl. *International normalised ratio*) stebėsenos neatitikimo, tikimybės parkristi ar patirti galvos traumą ar specifinio kraujavimo rizikos. 26 % pacientų gydytojo sprendimas buvo pagrįstas paciento nenoru vartoti VKA.

41,8 % pacientų populiacijos buvo moterys. Vidutinis amžius buvo 71 metai, 41,6 % pacientų buvo vyresni nei 75 metų. Iš viso 23 % pacientų gavo antiaritminių vaistų, 52,1 % beta adrenoblokatorių, 54,6 % AKF inhibitorių ir 25,4 % statinų.

Pacientų, kuriems pasireiškė pagrindinė vertinamoji baigtis (vertintas laikas iki pirmojo insulto, MI, sisteminio su CNS nesusijusio embolinio reiškinio atsiradimo ar mirties nuo kraujagyslinio sutrikimo) skaičius buvo 832 (22,1%) klopido­greliu ir ASR gydytų pacientų grupėje bei 924 (24,4%) placebo ir ASR vartojusių lignonų grupėje (santykinės rizikos sumažėjimas 11,1%; 95% PI 2,4% - 19,1%; $p=0,013$), skirtumą labiausiai lėmė labai sumažėjęs insulto pasireiškimo dažnis. Insultas ištiko 296 (7,8%) klopido­grelio ir ASR vartojusius pacientus bei 408 (10,8%) placebo ir ASR vartojusius lignonius (santykinės rizikos sumažėjimas 28,4%; 95% PI 16,8% - 38,3%; $p=0,0001$).

Vaikų populiacija

Dozės didinimo tyrimo, kuriame dalyvavo 86 ne vyresni kaip 24 mėnesių naujagimiai ir kūdikiai, kuriems buvo trombozės rizika (PICOLO), metu vertintos iš eilės vartojamos 0,01, 0,1 ir 0,2 mg/kg kūno svorio dozių poveikis naujagimiams ir vaikams bei 0,15 mg/kg kūno svorio dozės poveikis tik naujagimiams. Vartojant 0,2 mg/kg kūno svorio dozę, vidutinis procentinis slopinimas buvo 49,3% (5 μ m ADP sukeltos trombocitų agregacijos), poveikis buvo panašus į pasireiškiantį suaugusiems žmonėms, vartojantiems 75 mg klopido­grelių paros dozę.

Atsitiktinių imčių dvigubai koduoto paralelinių grupių tyrimo (CLARINET) metu 906 pediatriškai pacientai (naujagimiai ir kūdikiai), kurie sirgo cianozę sukeliančia įgimta širdies liga ir kurių būklė buvo palengvinta padarant šuntą tarp sisteminės ir plaučių arterinės kraujotakos, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir vartojo arba 0,2 mg/kg kūno svorio klopido­grelio dozę ($n=467$), arba placebo ($n=439$). Be to, iki antrojo chirurginio gydymo etapo buvo tęsiamas bazinis gydymas. Vidutinis laikotarpis tarp būklę palengvinančio šunto suformavimo ir pirmojo vaistinio preparato pavartojimo buvo 20 dienų. Maždaug 88% pacientų vartojo ir ASR (paros dozė buvo 1-23 mg/kg kūno svorio). Analizuojant pagrindinę sudėtinę vertinamąją baigtį, kurią sudarė mirtis, šunto trombozė ar su širdimi susijusi intervencija iki 120-tos gyvenimo dienos po sutrikimo, kurio priežastimi laikyta trombozė, nustatyta, kad jos dažnis statistiškai reikšmingai grupėse nesiskyrė (89 [19,1%] klopido­grelio vartojusių pacientų grupėje ir 90 [20,5%] placebo vartojusių lignonų grupėje) (žr. 4.2 skyrių). Kraujavimas buvo reakcija, apie kurią dažniausiai pranešta ir klopido­grelio, ir placebo vartojusių lignonų grupėje, tačiau kraujavimo dažnis tarp grupių reikšmingai nesiskyrė. Šio tyrimo ilgalaikio saugumo stebėjimo dalies metu 26 pacientai, kurie sukakus 1 metams vis dar turėjo šuntą, klopido­grelio vartojo iki 18 mėnesių amžiaus. Jokių naujų su saugumu susijusių problemų šiuo ilgalaikio stebėjimo laikotarpiu neiškilo.

CLARINET ir PICOLO tyrimų metu vartotas paruoštas klopido­grelio tirpalas. Santykinio biologinio prieinamumo tyrimų su suaugusiais žmonėmis metu vartojant paruošto klopido­grelio tirpalo, pagrindinio cirkuliuojančio (neaktyvaus) metabolito absorbcijos apimtis buvo panaši, o greitis šiek tiek didesnis, palyginti su atitinkamais rodmenimis, nustatytais vartojant įteisintų tablečių.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Vienkartinai ir kartotiniai geriamas po 75 mg per parą klopido­grelis greitai absorbuojamas. Didžiausia nepakitusio klopido­grelio koncentracija plazmoje (apytiksliai 2,2-2,5 ng/ml išgėrus vienkartinę 75 mg dozę) susidaro praėjus maždaug po 45 minutėms po pavartojimo. Sprendžiant iš metabolitų

išsiskyrimo su šlapimu, absorbuojasi bent 50 % vaistinio preparato.

Pasiskirstymas

Klopidogrelis ir pagrindinis cirkuliuojantysis (neveiklus) jo metabolitas *in vitro* laikinai jungiasi prie žmogaus plazmos baltymų (atitinkamai 98 % ir 94 %). Tiek esant mažesnei, tiek didesnei vaistinio preparato koncentracijai, jungimasis *in vitro* neprisotinamas.

Biotransformacija

Klopidogrelis intensyviai metabolizuojamas kepenyse. *In vitro* ir *in vivo* klopidogrelis metabolizuojamas dviem pagrindiniais keliais: vienas jų yra veikiant esterazėms vyksta hidrolizė į neaktyvų karboksilo rūgšties darinį (85 % cirkuliuojančių metabolitų), o kitas – veikiant įvairios struktūros citochromams P450. Iš pradžių klopidogrelis verčiamas į tarpinį metabolitą 2-okso-klopidogrelį. Toliau vyksta tarpinio metabolito 2-okso-klopidogrelio metabolizmas ir susidaro veiklusis klopidogrelio metabolitas – tiolio darinys. Veiklusis metabolitas susidaro daugiausia veikiant CYP2C19 ir prisidedant keliems kitiems CYP fermentams, įskaitant CYP1A2, CYP2B6 ir CYP3A4. Veiklusis tiolio metabolitas (išskirtas *in vitro*) greitai ir negrįžtamai jungiasi prie trombocitų receptorių, todėl slopina jų agregaciją.

Po vienkartinės 300 mg klopidogrelio įsotinimo dozės ir 4 dienas vartotos 75 mg palaikomosios dozės, nustatyta, kad aktyvaus metabolito C_{max} yra dvigubai didesnis. C_{max} būna vidutiniškai po 30-60 minučių po dozės pavartojimo.

Eliminacija Žmogui išgėrus ^{14}C žymėtojo klopidogrelio, per 120 valandų maždaug 50 % jo išsiskiria su šlapimu ir apie 46 % – su išmatomis. Po vienkartinės išgertos 75 mg dozės, klopidogrelio pusinės eliminacijos laikas yra 6 valandos. Pagrindinio cirkuliuojančiojo metabolito (neveiklaus) pusinės eliminacijos laikas tiek po vienkartinės, tiek po kartotinių dozių yra 8 valandos.

Farmakogenetika

CYP2C19 dalyvauja susidarant, ir veikliajam metabolitui, ir 2-okso-klopidogrelio tarpiniam metabolitui. Remiantis *ex vivo* trombocitų agregacijos bandymo rezultatais, klopidogrelio veiklaus metabolito farmakokinetika ir antitrombocitinis veiksmingumas skiriasi pagal CYP2C19 genotipą.

Dėl CYP2C19*1 alelio metabolizmas yra visiškai normalus, tuo tarpu dėl CYP2C19*2 ir CYP2C19*3 alelių jis būna sutrikęs. CYP2C19*2 ir CYP2C19*3 aleliai sudaro daugumą visų sutrikusios funkcijos alelių europidams (85 %) ir azijiečiams (99 %), kurių metabolizmas būna menkas. Kiti aleliai, įskaitant CYP2C19*4, *5, *6, *7 ir *8, kurie yra susiję su metabolizmo nebuvimu ar susilpnėjimu yra retesni. Pacientas su menku metabolizmu turės du netekusius funkcijos alelius, kurie apibūdinti aukščiau.

Paskelbti CYP2C19 genotipų, lemiančių sutrikusį metabolizmą, dažniai yra vidutiniškai 2 % europidų, 4 % negridų ir 14 % kinų. Tyrimais galima nustatyti paciento CYP2C19 genotipą.

Kryžminiame tyrime, kuriame dalyvavo 40 sveikų asmenų, 10 asmenų iš kiekvienos iš keturių CYP2C19 metabolizmo grupių (metabolizmas labai aktyvus, aktyvus, vidutiniškas ir blogas) buvo tiriama farmakokinetika ir antitrombocitinis atsakas po to kai jie 5 dienas vartojo 300 mg pradinę ir po to 75 mg per parą dozes arba 600 mg pradinę ir po to 150 mg per parą dozes (susidarė pusiausvyrinė koncentracija). Esminio aktyvaus metabolito ekspozicijos ir vidutinio trombocitų agregacijos slopinimo (TAS) skirtumo tarp labai aktyvaus, aktyvaus ir vidutiniško metabolizmo grupių, nepastebėta. Blogai metabolizuojančiųjų grupėje aktyvaus metabolito ekspozicija sumažėjo 63-71 % lyginant su aktyviai metabolizuojančiųjų grupe. Po 300 mg/75 mg dozių vartojimo, antitrombocitinis atsakas blogai metabolizuojančiųjų grupėje sumažėjo – vidutinis TAS (5 μ M ADP) 24 % (po 24 valandų) ir 37 % (5 dieną) lyginant su aktyviai metabolizuojančiųjų TAS (39 % (po 24 valandų) ir 58 % (5 dieną)) ir vidutiniškai metabolizuojančiųjų TAS (37 % (po 24 valandų) ir 60 % (5 dieną)). Blogai metabolizuojančiųjų grupėje, po 600 mg/150 mg dozių pavartojimo, aktyvaus metabolito ekspozicija buvo didesnė nei 300 mg/75 mg vartojusiųjų grupėje. Be to, TAS buvo 32 % (po 24 valandų) ir 61 % (5 dieną), tai yra didesnis nei blogai metabolizuojančiųjų grupėje, kurie vartojo 300 mg/75 mg dozes ir panašus į kitų CYP2C19 metabolizmo grupių, vartojusių 300 mg/75 mg dozes. Tinkamas dozavimo režimas šiai pacientų populiacijai klinikinės baigties tyrimuose nenustatytas.

Remiantis anksčiau minėtais rezultatais, 6 tyrimų metu 335 klopidogreliu gydytų stabilios būklės asmenų meta-analizė parodė, kad aktyvaus metabolito poveikis sumažėjo 28 % asmenų, kurių metabolizmas vidutiniškas ir 72 %, kurių metabolizmas yra blogas, o trombocitų agregacijos slopinimas (5 μ M ADP) sumažėjo atitinkamai 5,9 % ir 21,4 % lyginant su tais, kurių metabolizmas yra aktyvus.

Prospektyvinių, randomizuotų, kontroliuojamų tyrimų metu CYP2C19 genotipo įtaka klopidogreliu gydytų pacientų klinikinei baigčiai įvertinta nebuvo. Buvo atliktos retrospektyvinės analizės, tačiau siekiant įvertinti šį poveikį tik tiems klopidogreliu gydytiems pacientams, kuriems buvo gauti genotipavimo rezultatai: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) ir ACTIVE-A (n=601), taip pat daugelis paskelbtų kohortinių tyrimų.

TRITON-TIMI 38 ir 3 kohortiniuose tyrimuose (Collet, Sibbing, Giusti), bendra pacientų grupė, kurių metabolizmas vidutiniškas ir blogas, nustatyti dažnesni širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai (mirtis, miokardo infarktas ir insultas) arba stentų trombozės lyginant su aktyviai metabolizuojančiais.

CHARISMA ir viename kohortiniame tyrime (Simon) padidėjęs tokių sutrikimų dažnis buvo nustatytas tik blogai metabolizuojančiųjų grupėje lyginant su tais, kurių metabolizmas yra aktyvus.

CURE, CLARITY, ACTIVE-A ir viename kohortiniame tyrime (Trenk) padidėjusio sutrikimų dažnio, priklausančio nuo metabolizmo būklės, nenustatyta.

Nei viena iš šių analizių nebuvo pakankamos apimties norint nustatyti blogai metabolizuojančiųjų baigties skirtumus.

Ypatingosios populiacijos

Veiklaus klopidogrelio metabolito farmakokinetika specialiosioms populiacijoms nėra žinoma.

Inkstų veiklos sutrikimai

Kartotinai vartojant po 75 mg klopidogrelio per parą, kai inkstų veikla labai sutrikusi (kreatinino klirensas nuo 5 iki 15 ml/min), ADP sukelta trombocitų agregacija slopinama mažiau (25 %) negu sveikų žmonių organizme, tačiau kraujavimo laikas pailgėja panašiai kaip ir sveikiems žmonėms, vartojantiems po 75 mg klopidogrelio per parą. Be to, visi ligoniai vaistinį preparatą toleruoja gerai.

Kepenų veiklos sutrikimai

Kartotinai vartojant po 75 mg klopidogrelio per parą 10 dienų, kai kepenų veikla labai sutrikusi, ADP sukeltas trombocitų agregacijos slopinimas yra panašus kaip ir sveikiems žmonėms. Vidutinis kraujavimo laiko pailgėjimas taip pat buvo panašus abiejose grupėse.

Rasė

CYP2C19 koduojančio alelio vyravimas, lemiantis vidutiniškai arba visiškai sutrikusį CYP2C19 fermento metabolizmą, skiriasi tam tikrose rasėse ar etninėse grupėse (žr. "Farmakogenetika"). Remiantis literatūra, duomenys apie Azijos populiaciją yra nepakankami, kad būtų galima įvertinti CYP genotipavimo reikšmę klinikinių reiškinių rezultatams.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atliekant ikiklinikinius žiurkių ir babuinų tyrimus, dažniausiai pastebėtas poveikis buvo kepenų pokyčiai. Jie pasireiškė nuo bent 25 kartus didesnių dozių už žmonių gydymui vartojamą 75 mg paros dozę; kepenų pokyčius sukėlė poveikis vaistinį preparatą metabolizuojantiems kepenų fermentams. Žmonėms, vartojusiems gydomąją klopidogrelio dozę, jokio poveikio metabolizuojantiems kepenų fermentams nepastebėta.

Duodant žiurkėms ir babuinams labai dideles dozes, atsirado skrandžio sutrikimų (gastritas, skrandžio erozijų, vėmimas).

Pelėms duodant klopidogrelio 78 savaites, o žiurkėms – 104 savaites dozėmis iki 77 mg/kg per parą (t.y. bent 25 kartus didesnėmis negu žmonių vartojama gydomoji 75 mg paros dozė), jokio kancerogeninio poveikio nepastebėta.

Atlikta daug klopidogrelio genotoksiškumo tyrimų *in vitro* ir *in vivo*, tačiau genotoksinio poveikio nenustatyta.

Ištirta, kad klopidogrelis neveikia žiurkių patinų ir patelių vaisingumo, o žiurkėms ir triušiams nesukelia teratogeninio poveikio. Duodant klopidogrelio žindančioms žiurkių patelėms šiek tiek lėtėjo žiurkiukų raida. Specialiais farmakokinetikos tyrimais, atliktais su žymėtoju klopidogreliu, nustatyta, kad nepakitusio vaistinio preparato ar jo metabolitų patenka į pieną. Dėl to gali pasireikšti tiesioginis (lengvas toksinis) arba netiesioginis (bloginantis pieno skonį) vaistinio preparato poveikis.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Šerdis:

Makrogolis 6000

Celiuliozė, mikrokristalinė (E460)

A tipo krospovidonas

Ricinos aliejus, hidrintas

Plėvelė:

Makrogolis 6000

Etilceliuliozė (E462)

Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Alu/Alu lizdinės plokštelės, kuriose yra 14, 28, 30, 50, 84, 90 ir 100 plėvele dengtų tablečių, supakuotų kartono dėžutėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Vokietija

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/532/001 – 007

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2009 m. liepos mėn 28 d.
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta 2014 m. kovas mėn 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

<MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d>

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Nereikia.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

A. ŽENKLINIMAS

Neberegiŝtruoŝas vaiŝtiniŝ preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel Acino 75 mg plėvele dengtos tabletės
Clopidogrelum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg klopidogrelio (besilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra hidrinto ricinų aliejaus. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
50 plėvele dengtų tablečių
84 plėvele dengtos tabletės
90 plėvele dengtų tablečių
100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Vokietija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/532/001 – 007

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Clopidogrel Acino 75 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel Acino 75 mg plėvele dengtos tabletės
Clopidogrelum

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Acino AG

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Seriija

5. KITA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Nebereģistrētas vaistinis preparatas

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Clopidogrel Acino 75 mg plėvele dengtos tabletės

Klopidogrelis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių..

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Clopidogrel Acino ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Clopidogrel Acino
3. Kaip vartoti Clopidogrel Acino
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Clopidogrel Acino
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Clopidogrel Acino ir kam jis vartojamas

Clopidogrel Acino sudėtyje yra klopidogrelis ir jis priklauso grupei vaistų, vadinamų antitrombocitiniais vaistiniais preparatais. Kraujo plokštelės (vadinamieji trombocitai) yra labai mažos kraujo dalelės, kurios sulimpa kraujui krešant. Neleisdami joms sulipti antitrombocitiniai vaistai mažina galimybę susidaryti kraujo krešuliams (pasireikšti trombozei).

Clopidogrel Acino skirtas suaugusiems pacientams, kad nesusidarytų kraujo krešulių (trombų) sukietėjusiose kraujagyslėse (arterijose). Šis procesas vadinamas aterotromboze, jis gali sukelti insultą, miokardo infarktą ar net mirtį.

Clopidogrel Acino Jums paskirtas dėl to, kad nesusidarytų kraujo krešulių ir sumažėtų minėtų sunkių komplikacijų pavojus, nes:

- Jūsų arterijos sukietėjusios (tai vadinama ateroskleroze);
- Jums anksčiau buvomiokardo infarktas, insultas ar sergate periferinių kraujagyslių liga (dėl kraujagyslių užsikimšimo sutrikusi rankų arba kojų kraujotaka) arba
- Jums jau buvo stiprus krūtinės skausmas, vadinamas nestabilia krūtinės angina, arba miokardo infarktas. Gydydamas tokią būklę, gydytojas į užsikišusią ar susiaurėjusią arteriją gali įstatyti stentą, kad būtų atkurta veiksminga kraujotaka. Gydytojas galbūt Jums paskyrė acetilsalicilo rūgšties (ji yra daugelio vaistų nuo skausmo, karščiavimo ir mažinančių kraujo krešėjimą vaistų sudedamoji dalis).
- Jums būna nereguliarus širdies plakimas, būklė, vadinama prieširdžių virpėjimu ir Jūs negalite gerti vaistų, vadinamų geriamųjų antikoagulantų (vitamino K antagonistų), kurie apsaugo nuo krešulių susidarymo ir neleidžia didėti jau susidariusiems krešuliams. Jums buvo pasakyta, kad šiai būklei gydyti geriamieji antikoagulantai yra veiksmingesni nei acetilsalicilo rūgštis ar jos derinimas kartu su Clopidogrel Acino. Gydytojas Jums paskyrė Clopidogrel Acino ir acetilsalicilo rūgštį, nes Jūs negalite vartoti geriamųjų antikoagulantų ir nėra kraujavimo pavojaus.

2. Kas žinotina prieš vartojant Clopidogrel Acino

Clopidogrel Acino vartoti negalima

- Jeigu yra alergija klopidogrelui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu sergate liga, kuri sukelia kraujavimą, pavyzdžiui, skrandžio opa ar kraujavimas į smegenis.
- Jeigu sergate sunkia kepenų liga.

Jei manote, kad yra bet kuri minėta problema, ar iš viso kuo nors abejojate, prieš vartodami Clopidogrel Acino pasitarkite su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Clopidogrel Acino:

- jeigu Jums yra padidėjęs kraujavimo pavojus, pavyzdžiui:
 - sergate liga, dėl kurios yra vidinio kraujavimo pavojus (pavyzdžiui, skrandžio opa);
 - sergate kraujo liga, dėl kurios Jums gali būti vidinių kraujavimų (kraujavimų į audinius, organus arba sąnarius);
 - neseniai buvote labai susižeidęs;
 - neseniai Jums buvo atlikta operacija (įskaitant dantų);
 - Jums per artimiausias 7 dienas planuojama daryti operaciją (įskaitant dantų).
- jeigu Jūsų smegenų arterijoje yra kraujo krešulys (Jūs ištiko išeminis insultas), kuris susidarė per pastarąsias septynias dienas;
- jeigu sergate inkstų arba kepenų liga;
- jeigu Jums yra buvusi alergija arba alerginė reakcija bet kuriam vaistui, kuriuo gydoma Jūsų liga.

Kol vartojate Clopidogrel Acino:

- Jūs turite pasakyti gydytojui, jeigu Jums planuojama daryti operaciją (įskaitant dantų);
- Jūs turite taip pat nedelsdami pasakyti gydytojui, jeigu pasireiškė būklė (vadinama trombinė trombotopeninė purpura arba TTP), kai atsiranda karščiavimas ir kraujosruvos po oda, kurios gali atrodyti kaip raudoni taškeliai, be to gali būti arba gali ir nebūti be priežasties didžiulis nuovargis, sumišimas, odos ar akių pageltimas (gelta) (žr. 4 skyrių);
- Jeigu įsipjovėte ar susižeidėte, tai gali sąlygoti šiek tiek ilgesnį negu įprastai kraujavimą. Tai susiję su vaisto veikimo mechanizmu. Mažos žaizdelės, pavyzdžiui, įsipjovus skutantis, rūpesčių nekelia. Vis dėlto, jei Jums neramu dėl kraujavimo, iš karto kreipkitės į gydytoją (žr. 4 skyrių);
- Jūsų gydytojas gali paskirti Jums kraujo tyrimus.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima duoti vaikams, nes jis bus neveiksmingas..

Kiti vaistai ir Clopidogrel Acino

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, arba dėl to nesate tikri, apie tai, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kai kurie vaistai gali keisti Clopidogrel Acino veikimą, ir atvirkščiai.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei vartojate:

- vaistų, galinčių didinti kraujavimo riziką, pvz.:
 - o geriamųjų antikoagulantų, kraujo krešėjimą mažinančių vaistų;
 - o nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, paprastai vartojamų gydyti raumenų ar sąnarių uždegimines ir (arba) skausmingas būkles;
 - o hepariną ar bet kokį kitą švirkščiamą kraujo krešėjimą mažinantį vaistą;
 - o tiklopidino, kito trombocitų agregaciją slopinančio vaisto;
 - o selektyvių serotonino reabsorbcijos inhibitorių (įskaitant, bet neapsiribojant fluoksetinu ar fluvoksaminu), paprastai vartojamų depresijai gydyti;
- omeprazolo arba ezomeprazolo, vaistų nuo skrandžio veiklos sutrikimo;
- flukonazolo arba vorikonazolo, vaistų, vartojamų grybelinei infekcijai gydyti;

- efavirenzo, vaisto, vartojamo gydyti ŽIV (žmogaus imunodeficito viruso) infekcijas;
- karbamazepino, vaisto, vartojamo epilepsijai gydyti;
- moklobemido, vartojamo depresijai gydyti;
- repaglinido, vaisto vartojamo cukriniam diabetui gydyti;
- paklitakselio, vaisto vartojamo vėžiui gydyti.

Jeigu Jums yra buvęs stiprus krūtinės skausmas (nestabili krūtinės angina arba širdies priepuolis), gali būti paskirtas Clopidogrel Acino su acetilsalicilo rūgštimi, kurios yra daugelyje vaistų nuo skausmo ir karščiavimo. Retkarčiais pavartota acetilsalicilo rūgštis (ne daugiau kaip 1 000 mg per 24 valandas) paprastai problemų nekelia, tačiau jei dėl kitų aplinkybių jos vartojama ilgai, reikia pasitarti su gydytoju.

Clopidogrel Acino vartojimas su maistu ir gėrimais

Clopidogrel Acino galima gerti ir valgant, ir nevalgus.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumo laikotarpiu šio vaisto vartoti nerekomenduojama.

Jei esate ar manote, kad esate nėščia, prieš Clopidogrel Acino vartojimą būtina pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jei Clopidogrel Acino vartojimo laikotarpiu pastojote, nedelsdami pasitarkite su gydytoju, nes nėščioms moterims klopidogrelio vartoti nerekomenduojama.

Jei vartojate šį vaistą, nežindykite.

Jei žindote ar planuojate žindyti, prieš vartojant šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Clopidogrel Acino neturėtų veikti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Clopidogrel Acino sudėtyje yra hidrinto ricinų aliejaus

Gali sukelti skrandžio sutrikimų ir viduriavimą.

3. Kaip vartoti Clopidogrel Acino

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė, įskaitant dozę pacientams, kuriems yra būklė, vadinama prieširdžių virpėjimu (nereguliarus širdies plakimas), yra viena 75 mg Clopidogrel Acino tabletė per parą, kurią reikia gerti su maistu arba be jo, kiekvieną dieną tuo pačiu metu.

Jeigu Jums labai skaudėjo krūtinę (pasireiškė nestabili krūtinės angina arba ištiko širdies priepuolis), gydymo pradžioje gydytojas gali paskirti 300 mg (4 tabletes po 75 mg) Clopidogrel Acino dozę. Toliau rekomenduojama dozė yra viena 75 mg Clopidogrel Acino tabletė per parą, vartojama taip, kaip aprašyta anksčiau.

Vartokite Clopidogrel Acino tiek laiko, kiek paskyrė gydytojas.

Ką daryti pavartojus per didelę Clopidogrel Acino dozę?

Dėl didesnio kraujavimo pavojaus reikia kreiptis į gydytoją arba artimiausią neatidėliotinos pagalbos tarnybą.

Pamiršus pavartoti Clopidogrel Acino

Jei užmiršote išgerti vaisto, bet prisiminėte ne vėliau kaip po 12 valandų, iškart išgerkite praleistą dozę, o kitą gerkite įprastu laiku. Jei prisiminėte vėliau negu po 12 valandų, toliau vartokite po vieną dozę įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nustojus vartoti Clopidogrel Acino

Nenutraukite gydymo, kol gydytojas nepasakys to padaryti. Prieš liaudamiesi vartoti vaistą kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsirado:

- karščiavimas, infekcinės ligos požymiai arba didelis nuovargis. Retai tokie simptomai gali atsirasti sumažėjus kai kurių kraujo ląstelių;
- kepenų veiklos sutrikimo požymių, pvz., odos ir (arba) akių pageltimas (gelta), kurie gali būti susiję arba nesusiję su kraujavimu, kuris pasireiškia raudonais taškeliais po oda, ir (arba) sumišimu (žr. 2 skyrių);
- burnos patinimas arba odos pokyčių, pvz., išbėrimas, niežulys arba pūslės. Tai gali būti alerginės reakcijos požymiai.

Dažniausias Clopidogrel Acino šalutinis poveikis yra kraujavimas. Galimas kraujavimas skrandyje ar žarnyne, mėlynės, hematomos (neįprastas kraujavimas ar mėlynių atsiradimas po oda), kraujavimas iš nosies, kraujas šlapime. Retai pasitaiko kraujavimas akyje, į kaukolės ertmę, plaučius arba sąnarius.

Ką daryti, jei vartodami Clopidogrel Acino ilgai kraujuojate.

Jei įsipjaunate ar kitaip susižeidžiate, gali truputį ilgiau negu paprastai kraujuoti. Tai susiję su vaisto poveikiu, t.y. kraujo krešulių atsiradimo slopinimu. Mažos įpjovos ar žaizdelės, pavyzdžiui, įpjova skutantis, rūpesčių nekelia. Tačiau jei kraujavimas Jus neramina, nedelsdami kreipkitės į gydytoją (žr. 2 skyrių).

Kitas šalutinis poveikis

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):
Viduriavimas, pilvo skausmas, virškinimo sutrikimas ar rėmens graužimas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):

Galvos skausmas, skrandžio opa, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, dujų kaupimasis skrandyje ar žarnyne, išbėrimai, niežėjimas, svaigulys, dilgčiojimo ar tirpimo jutimas.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 1 000):

Galvos sukimasis, krūtų padidėjimas vyrams.

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10 000):

Gelta; stiprus pilvo skausmas su arba be nugaros skausmo; karščiavimas; kvėpavimo pasunkėjimas, kartais susijęs su kosuliu; generalizuotos alerginės reakcijos (pvz., bendrasis karščio pojūtis su staiga atsiradusia bloga bendrąja savijauta ir apalpinimas); burnos ištinimas; pūslės odoje; odos alergija; burnos uždegimas (stomatitas), kraujospūdžio sumažėjimas, sumišimas, haliucinacijos, sąnarių skausmas, raumenų skausmas, maisto skonio jutimo pokyčiai.

Be to, Jūsų gydytojas gali nustatyti pokyčius Jūsų kraujo ar šlapimo tyrimų rodmenyse.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta

nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Clopidogrel Acino

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
Ant dėžutės ir lizdinių plokštelių po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Pastebėjus bet kokių matomų lizdinės plokštelės ar plėvele dengtų tablečių pažeidimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Clopidogrel Acino sudėtis

Veiklioji medžiaga yra klopidogrelis. Kiekvienoje tabletėje yra 75 mg klopidogrelio (besilato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos yra:

Tabletės šerdis:

Makrogolis 6000
Celiuliozė, mikrokristalinė (E460)
A tipo krospondonas
Ricinos aliejus, hidrintas

Tabletės plėvelė:

Makrogolis 6000
Etilceliuliozė (E462)
Titano dioksidas (E171)

Clopidogrel Acino išvaizda ir kiekis pakuotėje

Clopidogrel Acino 75 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos – beveik baltos, „marmurinės“, apvalios ir išgaubtos abipus. Jos tiekiamos kartono dėžutėse, kuriose yra 14, 28, 30, 50, 84, 90 ir 100 plėvele dengtų tablečių aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Vokietija

Gamintojas

Acino AG
Am Windfeld 35

83714 Miesbach
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į rinkodaros teisės turėtoją.

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM-mm}>.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas