

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel BGR 75 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg klopidoirelio (vandenilio sulfato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 108,125 mg laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Rausvos apvalios šiek tiek abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Antrinė aterotrombozės reiškinių profilaktika

Klopidogrelis vartojamas:

- Suaugusiems pacientams, sergantiems miokardo infarktu (nuo kelių iki 35 parų), išeminiu insultu (nuo 7 parų iki mažiau nei 6 mėnesių) ar nustatyta periferinių arterijų liga.
- Suaugusiems pacientams, sergantiems ūminiu koronariniu sindromu:
 - Ūminiu koronariniu sindromu be ST segmento pakilimo (nestabili krūtinės angina arba ne Q bangos miokardo infarktu), įskaitant pacientus, kuriems perkutaninės vainikinių arterijų angioplastikos metu įstatytas stentas, vartojant kartu su acetilsalicilo rūgštimi (ASR).
 - Ūminiu miokardo infarktu su ST segmento pakilimu, vartojant kartu su ASR, konservatyviai gydomiems pacientams, kuriems tinka trombolizinė terapija.

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 senyvo 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 klopidoirelio dozė vieną kartą per parą, kartu skiriant ASR ir trombolitikų, arba tik ASR. Vyresniems kaip 75 metų pacientams klopidoirelis paskiriamas be prisotinimo dozės. Sudėtinis gydymas turi būti pradėtas kaip galima anksčiau nuo simptomų pradžios ir tęsiamas ne mažiau kaip keturias savaites. Klopidoirelio 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 klopidoirelio dozę. Reikia pradėti gerti ASR (po 75-100 mg) ir tęsti vartojimą kartu su klopidoireliu (žr. 5.1 skyrių).

Praleidus dozę:

- Jei praėjo mažiau nei 12 valandų nuo nustatyto vaisto vartojimo laiko, pacientai turi išgerti dozę nedelsiant, o sekančią dozę gerti įprastu nustatytu laiku.
- Jei praėjo daugiau nei 12 valandų, pacientai turi išgerti sekančią dozę įprastu nustatytu laiku ir nevartoti dvigubos dozės.

Vaikų populiacija

Klopidoirelio 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 2 arba 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- 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). Klopidoirelį, kaip ir kitus antitrombotinius vaistinius preparatus, turi atsargiai vartoti ligoniai, kuriems gali būti padidėjęs kraujavimo pavojus po traumos, operacijos arba dėl kitokios patologinės būklės, taip pat ligoniai, gydomi ASR, heparinu, glikoproteino IIb/IIIa inhibitoriais ar nesteroidiniais vaistiniais preparatais nuo uždegimo (NVNU), įskaitant Cox-2 inhibitorius, arba selektyviais serotoninino 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 klopidoirelį ir geriamųjų antikoagulantų nerekomenduojama, nes gali sustiprėti kraujavimas (žr. 4.5 skyrių).

Jei ligonį numatoma operuoti ir trombocitų agregacijos slopinti laikinai nepageidaujama, gydymą klopidoegreliu 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 klopidoegrelį. Klopidoegrelis 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 klopidoegrelį (vieną arba kartu su ASR) gali ilgiau kraujuoti ir kad jis praneštų gydytojui apie bet koki neįprastą (pagal vietą arba trukmę) kraujavimą.

Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP)

Pavartoję klopidoegrelį, 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 gydymobūdų – plazmaferezė.

Įgyta hemofilija

Gauta pranešimų apie vartojusiems klopidoegrelį 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 klopidoegrelį vartojimas turi būti nutrauktas.

Neseniai buvęsišeminis insultas

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

Cytochromas P450 2C19 (CYP2C19)

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

Kadangi CYP2C19 iš dalies verčia klopidoegrelį jo veikliu metabolitu, tikėtina, kad šio fermento aktyvumą slopinančių vaistinių preparatų vartojimas gali sumažinti veiklaus klopidoegrelį 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 klopidoegreliu 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., klopidoegreliui, 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

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

Pagalbinės medžiagos

Clopidogrel BGR sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

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 klopidoireliu būtina vartoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

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

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

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

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

Tromboliziniai vaistiniai preparatai. Kartu vartojamų klopidoirelio, 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 klopidoirelį ir naprokseną, didėjo slapstasis kraujavimas iš virškinimo trakto. Tačiau sąveikos su kitais NVNU tyrimų neatlikta, todėl kol kas neaišku, ar kraujavimo iš virškinimo trakto pavojų didina visi NVNU. Dėl to NVNU (įskaitant Cox-2 inhibitorius) ir klopidoirelį kartu vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

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

Derinimas su kitais vaistiniais preparatais.

Kadangi CYP2C19 iš dalies verčia klopidoirelį jo veikliu metabolitu, tikėtina, kad šio fermento aktyvumą slopinančių vaistinių preparatų vartojimas gali sumažinti veiklaus klopidoirelio 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 klopidoogreliu tuo pačiu metu arba su 12 valandų pertrauka tarp šių dviejų vaistų vartojimo, sumažėja aktyvaus klopidoogrelio metabolito ekspozicija 45 % (vartojant įsotinio dozę) ir 40 % (vartojant palaikomąją dozę). Tai buvo susiję su trombocitų agregacijos slopinimo sumažėjimu 39 % (vartojant įsotinio dozę) ir 21 % (vartojant palaikomąją dozę). Tikėtina, kad ezomeprazolas su klopidoogreliu 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 įsotinio 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 klopidoogrelį galima vartoti su pantoprazolu.

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

Sustiprinta antiretrovirusinė terapija (ART)

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems taikyta sustiprinta antiretrovirusinė terapija (ART), yra padidėjusi kraujagyslinių reiškinų rizika. ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems taikyta ritonaviru arba kobicistatu sustiprinta ART, nustatytas reikšmingai silpnesnis trombocitų agregacijos slopinimas. Nors klinikinė tokių duomenų reikšmė nėra žinoma, gauta spontaninių pranešimų apie ritonaviru sustiprinta ART gydytus ŽIV infekuotus pacientus, kuriems, pašalinus kraujagyslės obstrukciją, pasireiškė pakartotinės okliuzijos reiškiniai arba pasireiškė trombozinių reiškinų taikant įsotinamąjį gydymą klopidoogreliu. Kartu vartojant klopidoogrelį ir ritonavirą, vidutinis trombocitų agregacijos slopinimas gali susilpnėti. Todėl nerekomenduojama klopidoogrelio vartoti kartu su sustiprinta ART.

Kiti vaistiniai preparatai

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

Klopidoogrelis nekeitė kartu vartojamo digoksino ar teofilino farmakokinetikos. Antacidiniai vaistiniai preparatai nekeitė klopidoogrelio absorbcijos.

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

Vaistiniai preparatai, kurie yra CYP2C8 substratai. Klopidoogrelis vartojimas buvo susijęs su repaglinido ekspozicijos padidėjimu sveikų savanorių organizme. *In vitro* tyrimai parodė, kad repaglinido ekspozicija padidėja dėl klopidoogrelio gliukuronido metabolito sukeliama CYP2C8 slopinimo. Kadangi yra koncentracijos plazmoje padidėjimo rizika, klopidoogrelis 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, klopidoogrelis 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.

Kaip ir vartojant kitų geriamųjų P2Y₁₂ inhibitorių, kartu skiriant opioidų agonistų gali sulėtėti ir sumažėti klopidogrelis absorbcija, tikriausiai dėl sulėtėjusio skrandžio išsituštinimo. Klinikinė tokio poveikio reikšmė nežinoma. Jei yra ūminis koronarinis sindromas ir pacientui reikia tuo pat metu skirti morfino ar kitų opioidų agonistų, rekomenduojama apsvarstyti parenterinio antitrombotinio vaistinio preparato skyrimo galimybę.

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 klopidogrelis išsiskiria su moters pienu, nežinoma. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad klopidogrelis su pienu išsiskiria. Atsargumo dėlei Clopidogrel BGR 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

Klopidogrelis saugumas vertintas tiriant daugiau nei 44 000 pacientų, dalyvavusių klinikiniuose tyrimuose, iš jų daugiau nei 12 000 pacientų gydėsi 1 metus ar ilgiau. Bendrai paėmus, CAPRIE tyrimo metu 75 mg klopidogrelis paros dozės toleravimas buvo panašus kaip ir 325 mg ASR paros dozės ir nepriklausė nuo amžiaus, lyties ar rasės. Duomenys apie kliniškai svarbias pastebėtas nepageidaujamas reakcijas CAPRIE, CURE, CLARITY ir COMMIT tyrimų metu pateikti toliau. 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 pradedant 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 klopidoirelį 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 % klopidoirelį ir ASR vartojusių grupėje; 3,5 % placebo ir ASR vartojusių grupėje). Intrakranijinis kraujavimas buvo dažnesnis klopidoirelį ir ASR vartojusių grupėje lyginant su placebo ir ASR grupe (atitinkamai 1,4 % ir 0,8 %). Abiejose grupėse mirtino kraujavimo (1,1 % klopidoirelį 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 vaistiniams preparatui esant rinkoje, pateiktos toliau lentelėje. Jų dažnis vertintas taip: dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai reti ($< 1/10\,000$), 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.
Širdies sutrikimai				<i>Kounis</i> sindromas (vazospastinė alerginė krūtinės angina / alerginis miokardo infarktas), pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijai į klopidoirelį*

Imuninės sistemos sutrikimai				Seruminė liga, anafilaktoidinės reakcijos, kryžminės padidėjusio jautrumo vaistiniams preparatams reakcijos vartojant tienopiridinų (pvz., tiklopidino, prazugrelio) (žr. 4.4 skyrių)*, insulino autoimuninis sindromas, kuris gali sukelti sunkią hipoglikemiją, ypač HLA DRA4 potipį turintiems pacientams (jis dažnesnis japonų populiacijoje)*.
Psichikos sutrikimai				Haliucinacijos, sumišimas
Nervų sistemos sutrikimai		Kraujavimas į kaukolės ertmę (kai kurie atvejai buvo mirtini), galvos skausmas, parestezija, svaigulys		Skonio jutimo sutrikimai, ageuzija
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.
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 (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), eritematozinis išbėrimas arba eksfoliacija, dilgėlinė, egzema, paprastoji kerpligė.
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 klopido greliu, 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 klopido grelio dozę, gali pailgėti kraujavimo laikas ir prasidėti nenormalus kraujavimas. Pastebėjus kraujavimą reikia pradėti tinkamą gydymą.

Klopido grelio farmakologinio antidoto nėra. Jei reikia nedelsiant koreguoti pailgėjusį kraujavimo laiką, klopido grelio poveikį gali pašalinti trombocitų perpylimas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

Veikimo mechanizmas

Klopido grelis yra vaisto pirmtakas, kurio vienas iš metabolitų slopina trombocitų agregaciją. Klopido grelis CYP450 fermento pagalba verčiamas veikliu jo metabolitu, kuris slopina trombocitų agregaciją. Klopido grelis pasirinktinai slopina adenosindifosfato (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 atsipalaidavusiu ADP, klopido grelis slopina ir kitų agonistų sukeltą trombocitų agregaciją.

Kadangi veiklus klopido grelio 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. Jį 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 klinikinių tyrimų metu, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 88 000 pacientų: CAPRIE tyrimas, kuriuo palyginti klopido­grelio ir ASR, ir CURE, CLARITY, COMMIT ir ACTIVE-A tyrimai, kuriais palyginti klopido­grelio 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 gėrė 75 mg klopido­grelio, kita dalis - 325 mg ASA. Dauguma ligonių pirmosiomis dienomis po ūminio miokardo infarkto buvo gydyti ASR.

Klopido­grelio 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 [$p = 0,258$]). Ligonų, 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 vaistiniais preparatais. Gydymo 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 klopidoireliu gydymams ligoniams sumažėjo 20 % (95 % PI 10-28 %, $p = 0,00009$) (santykinė rizika sumažėjo 17 %, kai ligoniai buvo gydomi konservatyviai, 29 % – kai buvo atliekama perkutaninė transliuminalinė 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 reiškiinių (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 klopidoireliu ir ASR pageidaujami pokyčiai toliau nedidėjo, o kraujavimų pavojus liko (žr. 4.4 skyrių).

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

Ligonų, kuriems nustatyta kompleksinė pagrindinė vertinamoji baigtis (KV mirtis, MI, insultas arba gydymui atspari išemija), klopidoireliu gydytų grupėje buvo 1 035 (16,5 %), o placebo gydytų grupėje – 1 187 (18,8 %); santykinė rizika klopidoireliu gydymams ligoniams sumažėjo 14 % (95 % PI 6-21 %, $p = 0,0005$). Ši nauda daugiausia priklausė nuo statistiškai reikšmingo MI atvejų sumažėjimo [287 atvejai (4,6 %) klopidoireliu gydytų ligonų grupėje ir 363 atvejai (5,8 %) placebo gydytų ligonų 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. 2172 pacientų (17% visų CURE dalyvavusių ligonų), kuriems buvo įstatytas stentas (Stent-CURE), duomenų post-hoc analizė parodė, kad klopidoireliu gydymams 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, insultą), bei 23,9%, vertinant antrinę baigtį (mirtį nuo širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų, MI, insultą ar į gydymą nereaguojančią išemiją). Be to, minėtiems pacientams nekilo jokių ypatingų problemų dėl klopidoirelio saugumo. Duomenys, gauti analizuojant šio pogrupio pacientus, atitiko bendrus tyrimo rezultatus.

Klopidoirelio 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). Klopidoirelio efektyvumas taip pat nepriklausė nuo ASR dozės (75-325 mg kartą per parą).

Klopidoirelio 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 3491 pacientas, kuriems nuo MI su ST pakilimu pradžios buvo praėję ne daugiau kaip 12 valandų ir kuriems buvo planuojama skirti gydymą trombolize. Pacientai gavo klopidoirelį (300 mg prisotinimo dozė, po to 75 mg dozė vieną kartą per parą, $n = 1\,752$) arba placebo ($n = 1\,739$), kartu su abiem vaistiniaiais 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 infarktas 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 fibrinolitiką (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 klopidoirelį 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 infarktu 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.

I 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.

Gydymo P2Y₁₂ slopinančiomis medžiagomis silpninimas esant ūminiam vainikinių arterijų sindromui (ŪVAS)

Gydymo keitimas klopido greliu kartu su aspirinu (acetilsalicilo rūgštimi) vietoj stipresnio poveikio P2Y₁₂ receptorių inhibitoriaus po ūminės ŪVAS fazės tirtas dviejų atsitiktinių imčių tyrėjų inicijuotų tyrimų (TIT), TOPIC ir TROPICAL-ACS metu, vertinant klinikinių baigčių duomenis.

Klinikinė stipresnių P2Y₁₂ inhibitorių tikagreloro ir prazugreloro vartojimo nauda, nustatyta jų pagrindinių klinikinių tyrimų metu, yra susijusi su reikšmingu kartotinių išemijos reiškinių (įskaitant ūminę ir poūmę stento trombozę (ST), miokardo infarktą (MI) ir ūminę revaskuliarizaciją) rizikos sumažėjimu. Nors palankus išemijos reiškinių riziką mažinantis poveikis išliko stabilus pirmaisiais metais, didesnis išemijos pasikartojimo po ŪVAS rizikos sumažėjimas stebėtas pirmosiomis dienomis po gydymo pradžios. Priešingai, *post-hoc* analizės parodė statistškai reikšmingą kraujavimo rizikos padidėjimą vartojant stipresnių P2Y₁₂ inhibitorių ir toks poveikis dažniausiai pasireiškė palaikomosios fazės metu, praėjus pirmajam mėnesiui po ŪVAS. TOPIC ir TROPICAL-ACS buvo suplanuoti siekiant ištirti, kaip sumažinti kraujavimo reiškinių riziką išlaikant veiksmingumą.

TOPIC (Trombocitų slopinimo laikas pasireiškus ūminiam vainikinių arterijų sindromui, angl. *Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*)

I šį tyrėjo inicijuotą atsitiktinių imčių atvirą tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems pasireiškė ŪVAS ir kuriems reikėjo atlikti perkutaninę vainikinių arterijų intervenciją (PVAI). Aspiriną ir stipresnį P2Y₁₂ blokatorių vartojantys pacientai, kuriems neatsirado nepageidaujamo reiškinių, vietoj minėtų vaistinių preparatų pradėjo vartoti fiksuotų dozių aspirino ir klopido grelio derinį (susilpnintas dvigubas antitrombocitinis gydymas (DATG)) arba tęsė tokį patį gydymą (nekeistas DATG).

Iš viso išanalizuoti 645 iš 646 pacientų, kuriems buvo miokardo infarktas su ST segmento pakilimu (angl. *ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) ar be ST segmento pakilimo (angl. *non ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) arba nestabilioji krūtinės angina, duomenys (susilpnintas DATG ($n=322$); nekeistas DATG ($n=323$)). Po vienerių metų būklės įvertinimas buvo atliktas 316 pacientų (98,1%) susilpninto DATG grupėje ir 318 pacientų (98,5%) nekeisto DATG grupėje. Stebėjimo trukmės mediana abiejose grupėse buvo 359 dienos. Tirtos kohortos charakteristikos 2 grupėse buvo panašios.

Pagrindinė vertinamoji baigtis (ją sudarė kardiovaskulinė mirtis, insultas, skubi revaskuliarizacija ir ≥ 2 klasės kraujavimas pagal BARC (kraujavimo akademinių tyrimų konsorciumo, angl. *Bleeding Academic Research Consortium*) klasifikaciją 1 metų laikotarpiu po ŪVAS) pasireiškė 43 pacientams (13,4%) susilpninto DATG grupėje ir 85 pacientams (26,3%) nekeisto DATG grupėje ($p < 0,01$). Ši statistškai reikšminga skirtumą daugiausia lėmė mažesnis kraujavimo reiškinių skaičius; išemijos baigčių dažnis nesiskyrė ($p=0,36$), o ≥ 2 klasės kraujavimas pagal BARC klasifikaciją rečiau

pasireiškė susilpninto DATG grupėje (4,0%), palyginti su 14,9% nekeisto DATG grupėje ($p<0,01$). Kraujavimo reiškiniai, apibūdinti kaip bet koks kraujavimas pagal BARC klasifikaciją, pasireiškė 30 pacientų (9,3%) susilpninto DATG grupėje ir 76 pacientams (23,5%) nekeisto DATG grupėje ($p<0,01$).

TROPICAL-ACS (Atsako į trombocitų slopinimą taikant ilgalaikį antitrombocitinį gydymą dėl ūminio vainikinių arterijų sindromo tyrimas, angl. *Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

Į šį atsitiktinių imčių atvirą tyrimą buvo įtraukti 2 610 pacientų, kuriems buvo ŪVAS su teigiamais biožymenimis ir buvo atlikta sėkminga PVAI. Pacientai buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir vartojo arba 5 mg arba 10 mg prazugrelį per parą (0-14 dienomis) ($n=1306$), arba 5 mg arba 10 mg prazugrelį per parą (0-7 dienomis), vėliau gydymą silpninant ir vartojant 75 mg klopido grelio per parą (8-14 dienomis) ($n=1304$) kartu su ASR (<100 mg per parą). 14 dieną buvo atliktas trombocitų funkcijos tyrimas (PFT). Vien prazugreliu gydyti pacientai jo vartojimą tęsė 11,5 mėnesio.

Susilpninto gydymo grupės pacientams buvo atliktas didelio trombocitų reaktyvumo (DTR) tyrimas. Jei DTR rodmuo buvo ≥ 46 vienetai, paciento gydymas buvo stiprinamas vėl pradedant vartoti 5 mg arba 10 mg prazugrelį per parą ir gydymą tęsiant 11,5 mėnesio; jei DTR rodmuo buvo <46 vienetai, pacientas 11,5 mėnesio tęsė gydymą 75 mg klopido grelio paros doze. Taigi, valdomo gydymo silpninimo grupės pacientai vartojo arba prazugrelį (40%), arba klopido grelį (60%). Visi pacientai tęsė aspirino vartojimą ir buvo stebimi vienerius metus.

Pagrindinė vertinamoji baigtis (sudėtinis kardiovaskulinės mirties, MI, insulto ir ≥ 2 klasės kraujavimo pagal BARC klasifikaciją dažnis per 12 mėnesių) buvo pasiekta ir parodė poveikio nenusileidimą (angl. *non-inferiority*): reiškinys atsirado devyniasdešimt penkiems pacientams (7%) valdomo gydymo silpninimo grupėje ir 118 pacientų (9%) kontrolinėje grupėje (p rodmuo nenusileidimui = 0,0004). Valdomas gydymo silpninimas nesukėlė nei kombinuotosios išemijos reiškinų rizikos padidėjimo (2,5% gydymo silpninimo grupėje, palyginti su 3,2% kontrolinėje grupėje; p rodmuo nenusileidimui = 0,0115), nei antrinės vertinamosios baigties ≥ 2 klasės kraujavimo pagal BARC klasifikaciją rizikos padidėjimo (5% gydymo silpninimo grupėje, palyginti su 6% kontrolinėje grupėje ($p=0,23$)). Kumuliacinis visų kraujavimo reiškinų (1-5 klasės pagal BARC klasifikaciją) dažnis buvo 9% (114 reiškinų) gydymo silpninimo grupėje, palyginti su 11% (137 reiškiniai) kontrolinėje grupėje ($p=0,14$).

Prieširdžių virpėjimas

Atskiri ACTIVE programos klinikiniai tyrimai, ACTIVE-W ir ACTIVE-A, apėmė pacientus, sergančius prieširdžių virpėjimu (PV) ir turinčius mažiausiai vieną kraujagyslių reiškinų 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 vartojamas 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 praeinantis 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 klopidoogrelį ar geriamųjų antikoagulantų (GA) bei bet kurios iš dviejų medžiagų netoleravimas.

Septyniiasdešimt 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 reiškimo atsiradimo ar mirties nuo kraujagyslinio sutrikimo) skaičius buvo 832 (22,1%) klopidoogrelį ir ASR gydytų pacientų grupėje bei 924 (24,4%) placebo ir ASR vartojusių ligonių 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%) klopidoogrelį ir ASR vartojusius pacientus bei 408 (10,8%) placebo ir ASR vartojusius ligonius (santykinės rizikos sumažėjimas 28,4%; 95% PI 16,8% - 38,3%; $p=0,00001$).

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 clopidogrel paros dozę.

Atsitiktinių imčių dvigubai koduoto paralelinių grupių tyrimo (CLARINET) metu 906 pediatriniai 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 klopidoogrelį 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%] klopidoogrelį vartojusių pacientų grupėje ir 90 [20,5%] placebo vartojusiųjų ligonių grupėje) (žr. 4.2 skyrių). Kraujavimas buvo reakcija, apie kurią dažniausiai pranešta ir klopidoogrelį, ir placebo vartojusių ligonių 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, klopidoogrelį vartojo iki 18 mėnesių amžiaus. Jokių naujų su saugumu susijusių problemų šiuo ilgalaikio stebėjimo laikotarpiu neiškilo.

CLARINET ir PICOLO tyrimų metu vartotas paruoštas klopidoogrelis tirpalas. Santykinio biologinio prieinamumo tyrimų su suaugusiais žmonėmis metu vartojant paruošto klopidoogrelis 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 kartotinai geriamas po 75 mg per parą klopidoogrelis greitai absorbuojamas. Didžiausia

nepakitusio klopido grelio 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

Klopido grelis 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

Klopido grelis intensyviai metabolizuojamas kepenyse. In vitro ir in vivo klopido grelis 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 klopido grelis verčiamas į tarpinį metabolitą 2-okso-klopido grelį. Toliau vyksta tarpinio metabolito 2-okso-klopido grelio metabolizmas ir susidaro veiklusis klopido grelio 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 klopido grelio įsotavimo 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 klopido grelio, per 120 valandų maždaug 50 % jo išsiskiria su šlapimu ir apie 46 % – su išmatomis. Po vienkartinės išgertos 75 mg dozės, klopido grelio 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-klopido grelio tarpiniam metabolitui. Remiantis ex vivo trombocitų agregacijos bandymo rezultatais, klopido grelio 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 klopidoireliu 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 klopidoireliu gydytų pacientų klinicinei baigčiai įvertinta nebuvo. Buvo atliktos retrospektyvinės analizės, tačiau siekiant įvertinti šį poveikį tik tiems klopidoireliu 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 apimtys norint nustatyti blogai metabolizuojančiųjų baigties skirtumus.

Ypatingosios populiacijos

Veiklaus klopidoirelio metabolito farmakokinetika specialiosioms populiacijoms nėra žinoma.

Inkstų veiklos sutrikimai

Kartotinais vartojant po 75 mg klopidoirelio 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 klopidoirelio per parą. Be to, visi ligoniai vaistinių preparatų toleruoja gerai.

Kepenų veiklos sutrikimai

Kartotinais vartojant po 75 mg klopidoirelio 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 iiklinikinius 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 vaistinių preparatų metabolizuojantiems kepenų fermentams. Žmonėms, vartojusiems gydymą klopidoirelio dozę, jokio poveikio metabolizuojantiems kepenų fermentams nepastebėta.

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

Pelėms duodant klopido grelio 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 klopido grelio genotoksiškumo tyrimų *in vitro* ir *in vivo*, tačiau genotoksinio poveikio nenustatyta.

Ištirta, kad klopido grelis neveikia žiurkių patinų ir patelių vaisingumo, o žiurkėms ir triušiams nesukelia teratogeninio poveikio. Duodant klopido grelio žindančioms žiurkių patelėms šiek tiek lėtėjo žiurkiukų raida. Specialiais farmakokinetikos tyrimais, atliktais su žymėtuju klopido greliu, 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

Tabletės branduolys

Laktozė

Mikrokristalinė celiuliozė

Pregelifikuotas kukurūzų krakmolai

Makrogolis 6000

Ricinų aliejus, hidrintas

Dangalas

Hipromeliozė (E464)

Titano dioksidas (E171)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Talkas

Propilenglikolis

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

Lizdinė plokštelė (OPA/Al/PVC-Al)

3 metai

DTPE buteliukas

3 metai

Po buteliuko pirmojo atidarymo vaistinį preparatą galima vartoti 2 mėnesius.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Lizdinė plokštelė (OPA/Al/PVC-Al)

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

DTPE buteliukas

Prieš pirmąjį atidarymą

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Po pirmojo atidarymo

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Buteliuką laikyti sandarų, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Dėžutėje yra 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 arba 100 plėvele dengtų tablečių OPA/Al/PVC-Al lizdinėse plokštelėse.

Dėžutėje yra 30 plėvele dengtų tablečių DTPE buteliuke (talpa: 15 ml) su PP uždoriu ir sausikliu.
Dėžutėje yra 500 plėvele dengtų tablečių DTPE buteliuke (talpa: 150 ml) su PP uždoriu ir sausikliu.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

Laboratoires BIOGARAN
15, boulevard Charles de Gaulle
92707 Colombes Cedex
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Lizdinėms plokštelėms

7 plėvele dengtos tabletės: EU/1/09/558/001
14 plėvele dengtų tablečių: EU/1/09/558/002
28 plėvele dengtos tabletės: EU/1/09/558/003
30 plėvele dengtų tablečių: EU/1/09/558/004
50 plėvele dengtų tablečių: EU/1/09/558/005
56 plėvele dengtos tabletės: EU/1/09/558/006
60 plėvele dengtų tablečių: EU/1/09/558/007
84 plėvele dengtos tabletės: EU/1/09/558/008
90 plėvele dengtų tablečių: EU/1/09/558/009
100 plėvele dengtų tablečių: EU/1/09/558/010

Buteliukui

30 plėvele dengtos tablečių: EU/1/09/558/011
500 plėvele dengtų tablečių: EU/1/09/558/012

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2009 m. rugsėjo mėn. 21 d.
Paskutinio perregistravimo data 2014 m. gegužės 8 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

**II PRIEDAS
REGISTRACIJOS SĄLYGOS**

- 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 (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovėnija

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
ul. Równoległa 5
02-235 Warszawa
Lenkija

KRKA - FARMA d.o.o.
V. Holjevca 20/E
10450 Jastrebarsko
Kroatija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

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

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Nereikia.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS

KARTONO DĖŽUTĖ/lizdinėms plokštelėms ir buteliukui

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel BGR 75 mg plėvele dengtos tabletės

klopidogrelis

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

plėvele dengta tabletė

Lizdinėms plokštelėms

7 plėvele dengtos tabletės

14 plėvele dengtų tablečių

28 plėvele dengtos tabletės

30 plėvele dengtų tablečių

50 plėvele dengtų tablečių

56 plėvele dengtos tabletės

60 plėvele dengtų tablečių

84 plėvele dengtos tabletės

90 plėvele dengtų tablečių

100 plėvele dengtų tablečių

Buteliukui

30 plėvele dengtų tablečių

500 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ 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

EXP

Tinka iki

Buteliukui

Po buteliuko pirmojo atidarymo vaistą galima vartoti 2 mėnesius.

Atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Lizdinėms plokštelėms

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Buteliukui

Prieš pirmąjį atidarymą

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Po pirmojo atidarymo

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Laboratoires BIOGARAN

15, boulevard Charles de Gaulle - 92707 Colombes Cedex, Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

Lizdinėms plokštelėms

7 plėvele dengtos tabletės: EU/1/09/558/001

14 plėvele dengtų tablečių: EU/1/09/558/002

28 plėvele dengtos tabletės: EU/1/09/558/003

30 plėvele dengtų tablečių: EU/1/09/558/004

50 plėvele dengtų tablečių: EU/1/09/558/005

56 plėvele dengtos tabletės: EU/1/09/558/006

60 plėvele dengtų tablečių: EU/1/09/558/007

84 plėvele dengtos tabletės: EU/1/09/558/008

90 plėvele dengtų tablečių: EU/1/09/558/009

100 plėvele dengtų tablečių: EU/1/09/558/010

Buteliukui

30 plėvele dengtos tablečių: EU/1/09/558/011

500 plėvele dengtų tablečių: EU/1/09/558/012

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Clopidogrel BGR 75 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC

SN

NN

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

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel BGR 75 mg plėvele dengtos tabletės

klopidogrelis

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Laboratoires BIOGARAN

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Clopidogrel BGR 75 mg plėvele dengtos tabletės

klopidogrelis

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

plėvele dengta tabletė

500 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ 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**

EXP

Tinka iki

Po buteliuko pirmojo atidarymo vaistą galima vartoti 2 mėnesius.

Atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**Prieš pirmąjį atidarymą**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Po pirmojo atidarymo

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Laboratoires BIOGARAN

15, boulevard Charles de Gaulle - 92707 Colombes Cedex, Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/09/558/012

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
BUTELIUKO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Clopidogrel BGR 75 mg plėvele dengtos tabletės

klopidogrelis

Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Atidarius buteliuką:
Suvartoti per 2 mėnesius.

Atidarymo data: _____

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

30 plėvele dengtų tablečių

6. KITA

Sudėtyje yra laktozės.

Laboratoires BIOGARAN

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

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

1. Kas yra Clopidogrel BGR ir kam jis vartojamas

Clopidogrel BGR sudėtyje yra klopidogrelio ir jis priklauso grupei vaistų, vadinamų antitrombocitiniais vaistiniais preparatais. Trombocitai yra labai mažos kraujo plokštelės, kurios sulimpa kraujui krešant. Neleisdami joms sulipti antitrombocitiniai vaistai mažina galimybę susidaryti kraujo krešuliams (pasireikšti trombozei).

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

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

- Jūsų arterijos sukietėjusios (tai vadinama ateroskleroze);
- Jums anksčiau buvo širdies priepuolis, insultas ar sergate periferinių kraujagyslių liga.
- 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 BGR. Gydytojas Jums paskyrė Clopidogrel BGR ir acetilsalicilo rūgštį, nes Jūs negalite vartoti geriamųjų antikoagulantų ir nėra kraujavimo pavojaus.

2. Kas žinotina prieš vartojant Clopidogrel BGR

Clopidogrel BGR vartoti negalima

- Jeigu yra alergija klopidogreliui 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 BGR pasitarkite su gydytoju.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Jeigu Jums yra kuri nors iš išvardytų būklių, prieš vartodami Clopidogrel BGR pasakykite apie tai gydytojui:

- 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;
- sergate inkstų arba kepenų liga.
- jeigu Jums yra buvusi alergija arba alerginė reakcija bet kuriam vaistui, kuriuo gydoma Jūsų liga.

Kol vartojate Clopidogrel BGR:

- Jūs turite pasakyti gydytojui, jeigu Jums planuojama daryti operaciją (įskaitant dantų);
- Jūs turite taip pat nedelsdami pasakyti gydytojui, jeigu pasireiškė būklė (vadinama trombine trombocitopenine 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 „Galimas šalutinis poveikis“);
- 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 „Galimas šalutinis poveikis“);
- Jūsų gydytojas gali paskirti Jums kraujo tyrimus;

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima duoti vaikams, nes jis bus neveiksmingas.

Kiti vaistai ir Clopidogrel BGR

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

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

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei vartojate:

- vaistų, galinčių didinti kraujavimo riziką, pvz.:
 - geriamųjų antikoagulantų, kraujo krešėjimą mažinančių vaistų;
 - nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, paprastai vartojamų gydyti raumenų ar sąnarių uždegimines ir (arba) skausmingas būkles;
 - hepariną ar bet kokią kitą švirkščiamą kraujo krešėjimą mažinantį vaistą;
 - tiklopidino, kito trombocitų agregaciją slopinančio vaisto;
 - 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 ar kitų antiretrovirusinių vaistų (vartojamų nuo ŽIV infekcijos);
- karbamazepino, vaisto, vartojamo epilepsijai gydyti;

- moklobemido, vartojamo depresijai gydyti;
- repaglinido, vaisto vartojamo cukriniam diabetui gydyti;
- paklitakselio, vaisto vartojamo vėžiui gydyti;
- opioidus: gydymo klopidoireliu laikotarpiu gydytoją apie tai būtina informuoti prieš skiriant bet kokių opioidų (jų vartojama stipriam skausmui malšinti).

Jeigu Jums yra buvęs stiprus krūtinės skausmas (nestabili krūtinės angina arba širdies priepuolis), gali būti paskirtas Clopidogrel BGR 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 BGR vartojimas su maistu ir gėrimais

Clopidogrel BGR galima gerti ir valgant, ir nevalgius.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumo laikotarpiu šio vaisto vartoti nerekomenduojama.

Jei esate ar manote, kad esate nėščia, prieš Clopidogrel BGR vartojimą būtinai pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jei Clopidogrel BGR vartojimo laikotarpiu pastojote, nedelsdama pasitarkite su gydytoju, nes nėščioms moterims klopidoirelio vartoti nerekomenduojama.

Jei vartojate šį vaistą, nežindykite.

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

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Clopidogrel BGR neturėtų veikti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Clopidogrel BGR sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių (pvz., laktozės), kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistinį preparatą.

3. Kaip vartoti Clopidogrel BGR

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 BGR tabletė per parą, kurią reikia gerti neatsižvelgiant į valgį 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) vaisto dozę. Toliau rekomenduojama dozė yra viena 75 mg Clopidogrel BGR tabletė per parą, vartojama taip, kaip aprašyta anksčiau.

Vartokite Clopidogrel BGR tiek laiko, kiek paskyrė gydytojas.

Ką daryti pavartojus per didelę Clopidogrel BGR dozę

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

Pamiršus pavartoti Clopidogrel BGR

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 BGR

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 „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“);
- burnos patinimas arba odos pokyčių, pvz., išbėrimas, niežulys arba pūslių. Tai gali būti alerginės reakcijos požymiai.

Dažniausias Clopidogrel BGR 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 BGR 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 „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Kitas šalutinis poveikis

Dažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

Viduriavimas, pilvo skausmas, virškinimo sutrikimas ar rėmens graužimas.

Nedažni šalutiniai poveikiai (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 jautimas.

Reti šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 1 000):

Galvos sukimasis, krūtų padidėjimas vyrams.

Labai reti šalutiniai poveikiai (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 apalpimas); burnos ištinitas; pūslių odoje; odos alergija; burnos uždegimas (stomatitas), kraujospūdžio sumažėjimas, sumišimas, haliucinacijos, sąnarių skausmas, raumenų skausmas, maisto skonio jutimo pokyčiai arba skonio jutimo išnykimas.

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis): Padidėjusio jautrumo reakcijos su krūtinės arba pilvo skausmu, nuolatiniai mažo cukraus kiekio kraujyje simptomai.

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 BGR

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Lizdinės plokštelės

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Buteliukas

Prieš pirmąjį atidarymą

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Po pirmojo atidarymo

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Buteliuką laikyti sandarą, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Po buteliuko pirmojo atidarymo vaistinį preparatą galima vartoti 2 mėnesius.

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 BGR sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra klopidoogrelis. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg klopidoogrelis (vandenilio sulfato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos. Tabletės branduolys: laktozė (žr. 2 skyrių „Clopidogrel BGR sudėtyje yra laktozės“, mikrokristalinė celiuliozė, pregelifikuotas kukurūzų krakmolai, makrogolis 6000, ricinų aliejus, hidrintas. Tabletės dangalai: hipromeliozė (E464), titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172), talkas, propilenglikolis.

Clopidogrel BGR išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rausvos apvalios šiek tiek abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės.

Dėžutėje yra 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 arba 100 plėvele dengtų tablečių lizdinėse plokštelėse.

Dėžutėje yra 30 arba 500 plėvele dengtų tablečių buteliuke.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Laboratoires BIOGARAN
15, boulevard Charles de Gaulle
92707 Colombes Cedex
Prancūzija

Gamintojas

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovėnija
KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, Lenkija
KRKA - FARMA d.o.o., V. Holjeva 20/E, 10450 Jastrebarsko, Kroatija

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

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