

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 13 mg hidrinto ricinų aliejaus.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengtos tabletės

Rausvos, apvalios, abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Antrinė aterotrombozės reiškinių profilaktika

Klopidoirelis 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, kai ST segmentas nepakilęs (nestabilia krūtinės angina arba miokardo infarktu, nesusijusiu su Q banga), įskaitant pacientus, kuriems įvedamas stentas po perkutaninės vainikinių arterijų intervencijos, klopidoirelis skiriamas kartu su acetilsalicilo rūgštimi (ASR).
 - pacientams, kuriems atliekama perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (įskaitant pacientus, kuriems įstatomas stentas) ar gydytiems pacientams, kuriuos galima gydyti trombolize / fibrinolize, sergantiems ūminiu miokardo infarktu, kai ST segmentas pakilęs, klopidoirelis skiriamas kartu su ASR.

Pacientams, kuriuos ištiko vidutinę ar didelę cerebrovaskulinio reiškinių riziką keliantis praeinantysis smegenų išemijos priepuolis (PSIP) ar mažasis išeminis insultas (II)

Klopidoirelio ir ASR derinys skiriamas:

- suaugusiems pacientams, kuriuos ištiko vidutinę ar didelę riziką keliantis PSIP (ABCD¹ įvertis ≥ 4) arba mažasis II (NIHSS² ≤ 3) 24 valandų laikotarpiu po PSIP ar II pasireišimo.

Aterotrombozės ir trombembolinių reiškinių profilaktika esant prieširdžių virpėjimui

Suaugusiems prieširdžių virpėjimu sergantiems pacientams, kuriems nustatomas bent vienas kraujagyslių reiškinių rizikos veiksnys, netinkamiems gydyti vitamino K antagonistais (VKA), ir kurių kraujavimo rizika maža, aterotrombozės ir trombembolinių įvykių, įskaitant insultą, profilaktikai klopidoirelis skiriamas kartu su ASR.

¹ Amžius, kraujospūdis, klinikinės charakteristikos, trukmė ir cukrinio diabeto diagnozė (angl. *Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, and Diabetes mellitus diagnosis*)

² Nacionalinio sveikatos instituto insulto skalė (angl. *National Institutes of Health Stroke Scale*)

Daugiau duomenų pateikiama 5.1 skyriuje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

- Suaugusiesiems ir vyresnio amžiaus žmonėms

Klopidogrelis reikia vartoti po 75 mg kartą per parą.

Pacientams, sergantiems ūminiu koronariniu sindromu:

- ūminiu koronariniu sindromu, kai ST segmentas nepakilęs (nestabilia krūtinės angina arba miokardo infarktu, nesusijusiu su Q banga): gydyti klopidogreliu turi būti pradama viena 300 mg arba 600 mg įsotinamąja doze. Jaunesniems kaip 75 metų pacientams, kuriems numatyta perkutaninė vainikinių arterijų angioplastika, galima svarstyti skirti 600 mg įsotinamąją dozę (žr. 4.4 skyrių). Gydytą klopidogreliu būtina tęsti vieną kartą per parą vartojant 75 mg dozę (kartu su 75–325 mg acetilsalicilo rūgšties (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 vartojant 3 mėnesius (žr. 5.1 skyrių).
 - ūminis miokardo infarktas, kai ST segmentas pakilęs:
 - Konservatyviai gydomiems pacientams, kuriems tinka trombolizinė / fibrinolizinė terapija: pradėjus 300 mg įsotinamąja doze, skiriama viena 75 mg klopidogrelis dozė per parą kartu su ASR ir trombolitika arba be jų. Konservatyviai gydomiems vyresniems kaip 75 metų pacientams klopidogrelis turi būti skiriamas be įsotinosios dozės. Sudėtinis gydymas turi būti pradėtas kuo anksčiau prasidėjus simptomams ir tęstis ne mažiau kaip keturias savaites. Sudėtinio gydymo klopidogreliu ir ASR nauda gydant ilgiau nei keturias savaites šiomis sąlygomis tirta nebuvo (žr. 5.1 skyrių).
 - Kai numatoma perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI):
 - Pacientams, kuriems atliekama pirminė PVAI, bei pacientams, kuriems PVAI atliekama praėjus daugiau kaip 24 valandoms po fibrinolizinės terapijos, gydymą klopidogreliu reikia pradėti skiriant 600 mg prisotinimo dozę (PD). 75 metų ir vyresniems pacientams 600 mg PD būtina skirti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).
 - Pacientams, kuriems PVAI atliekama 24 valandų laikotarpiu po fibrinolizinės terapijos, reikia skirti 300 mg prisotinimo dozę.
- Gydymą klopidogreliu būtina tęsti vieną kartą per parą vartojant 75 mg dozę (kartu su 75 mg-100 mg ASR per parą). Sudėtinis gydymas turi būti pradėtas kaip galima anksčiau nuo simptomų pradžios ir tęsiamas iki 12 mėnesių (žr. 5.1 skyrių).

Suaugę pacientai, kuriuos ištiko vidutinę ar didelę cerebrovaskulinio reiškimo riziką keliantis PSIP arba mažasis II

Suaugusiems pacientams, kuriuos ištiko vidutinę ar didelę riziką keliantis PSIP (ABCD2 įvertis ≥ 4) arba mažasis II (NIHSS ≤ 3), būtina vartoti įsotinamąją 300 mg klopidogrelis dozę ir po to kartą per parą vartoti 75 mg klopidogrelis dozę ir ASR (75-100 mg kartą per parą). Gydymą klopidogreliu ir ASR būtina pradėti per 24 valandas nuo reiškimo pradžios ir tęsti 21 dieną, po to gydymas tęsiamas vienu antitrombocitiniu vaistiniu preparatu.

Pacientams, sergantiems prieširdžių virpėjimu, klopidogrelis skiriamas vartoti po vieną 75 mg dozę per parą. Kartu su klopidogreliu reikia skirti gydymą ASR (75–100 mg per parą) ir jį tęsti (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.

Ypatingos populiacijos

- *Senyvi pacientai*
Ūminis vainikinių arterijų sindromas, nesusijęs su ST segmento pakilimu (nestabili krūtinės angina arba miokardo infarktas be Q bangos):
 - 600 mg prisotinimo dozės skyrimas gali būti svarstomas jaunesniems kaip 75 metų pacientams, kai numatoma perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (žr. 4.4 skyrių).

Miokardo infarktas su ST segmento pakilimu:

- Konservatyviai gydomiems pacientams, kuriems tinka trombolizinė / fibrinolizinė terapija: vyresniems kaip 75 metų pacientams klopidoirelis skiriamas be prisotinimo dozės.

Pacientams, kuriems atliekama pirminė PVAI, bei pacientams, kuriems PVAI atliekama praėjus daugiau kaip 24 valandoms po fibrinolizinės terapijos:

- 75 metų ir vyresniems pacientams 600 mg PD būtina skirti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

- *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 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 nepageidaujamai v hematologines reakcijas nepageidaujamai veikia kraują (žr. 4.8 skyrių).

Klopidoirelį, kaip ir kitas antitrombocitines medžiagas, 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 vaistinėmis preparatais nuo uždegimo (įskaitant Cox-2 inhibitorius), selektyviaisiais serotonininio reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI), arba stipriais CYP2C19 induktoriais, arba kitais vaistinėmis preparatais, siejamais su kraujavimo rizika, pvz., pentoksiflinu (žr. 4.5 skyrių). Dėl padidėjusios kraujavimo rizikos trigubas antitrombocitinis gydymas (klopidoirelis + ASR + dipiridamolis) antrinei insulto profilaktikai nėra rekomenduojamas pacientams, kuriuos ištinka ūminis ne kardioembolinis išeminis insultas arba PSIP (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius). 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 klopido greliu 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 klopido grelį. Klopido grelis 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 klopido grelį (vieną arba kartu su ASR) gali ilgiau kraujuoti ir kad jis praneštų gydytojui apie bet kokią neįprastą (pagal vietą arba trukmę) kraujavimą.

600 mg klopido grelio įsotinamosios dozės vartojimas nerekomenduojamas pacientams, kuriems yra ūminis vainikinių arterijų sindromas be ST segmento pakilimo ir kurie yra 75 metų ar vyresni, kadangi tokiems pacientams yra didesnė kraujavimo rizika.

Kadangi duomenys apie 75 metų ir vyresnius pacientus, kuriuos ištiko miokardo infarktas su ST segmento pakilimu (angl. *ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) ir kuriems atliekama PVAI, yra riboti bei atsižvelgiant į padidėjusią kraujavimo riziką, klopido grelio 600 mg prisotinimo dozės skyrimas turi būti svarstomas tik gydytojui individualiai įvertinus paciento kraujavimo riziką.

Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP)

Pavartoję klopido grelio, net ir trumpai, labai retai ligoniai suserga 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

Pranešta apie įgytos hemofilijos atvejus vartojant klopido grelį. Jei patvirtinta, kad pailgėjo izoliuoto aktyvinto tromboplastino laikas (aDTL) esant kraujavimui ar jo nesant, reikia apsvarstyti galimybę, kad atsirado įgyta hemofilija. Pacientus, kurių įgytos hemofilijos diagnozė patvirtinta, turi prižiūrėti ir gydyti specialistai, o klopido grelio vartojimas turi būti nutrauktas.

Neseniai buvęs ūmus išeminis insultas

- *Įvadinis gydymas*
 - Jei pacientą ištiko mažasis II arba vidutinę ar didelę cerebravaskulinio reiškimo riziką keliantis PSIP, dvigubą antitrombocitinį gydymą (klopido greliu ir ASR) būtina pradėti ne vėliau kaip per 24 valandas nuo reiškimo pasireiškimo pradžios.
 - Duomenų apie trumpalaikio dvigubo antitrombocitinio gydymo naudą ir riziką ūminiam mažajam II arba vidutinę ar didelę riziką keliančiam PSIP pasireiškus pacientams, kuriems buvo pasireiškęs intrakranijinis (netrauminis) kraujavimas, nėra.
 - Pacientams, kuriems pasireiškia kitoks, nei mažasis II, monoterapiją klopido greliu būtina pradėti tik praėjus pirmosioms 7 dienoms po reiškimo pasireiškimo.
- *Pacientai, kuriuos ištiko ne mažasis II (NIHSS > 4)* Kadangi stokojama duomenų, dvigubas antitrombocitinis gydymas nerekomenduojamas (žr. 4.1 skyrių).
- *Neseniai ištikęs mažasis II arba vidutinę ar didelę riziką keliantis PSIP pacientams, kuriems yra skirtina arba planuojama intervencija*
Duomenų, paremiančių dvigubo antitrombocitinio gydymo skyrimą pacientams, kuriems yra taikytinas gydymas atliekant miego arterijos endarterektomiją ar intravaskulinę trombektomiją, arba pacientams, kuriems planuojama trombolizė ar gydymas antikoagulantais, nėra. Esant tokioms situacijoms, dvigubas antitrombocitinis gydymas nerekomenduojamas.

Cytochromas P450 2C19 (CYP2C19)

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

Kadangi CYP2C19 iš dalies verčia klopido grelį jo veikliu metabolitu, tikėtina, kad šio fermento aktyvumą slopinančių vaistinių preparatų vartojimas gali sumažinti veiklaus klopido grelio 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).

Jei vartojama CYP2C19 aktyvumą skatinančių vaistinių preparatų, tikėtina, kad padidės veiklaus klopido­grelio metabolito koncentracija ir gali padidėti kraujavimo rizika. Atsargumo dėlei kartu vartoti stiprių CYP2C19 induktorių nepatariama (žr. 4.5 skyrių).

CYP2C8 substratai

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

Tienopiridinų kryžminės reakcijos

Reikia patikrinti, ar pacientui anksčiau nepasireiškė padidėjusio jautrumo tienopiridinams (pavyzdžiui, klopido­greliui, tiklopidinui, prasugreliui) reakcijų, nes buvo gauta pranešimų apie tienopiridinų kryžminį reaktyvumą (žr. 4.8 skyrių). Tienopiridinai gali sukelti lengvų ar sunkių alerginių reakcijų, pavyzdžiui, bėrimą, angioedemą, arba hematologines kryžmines reakcijas, pavyzdžiui, trombocitopeniją ir neutropeniją. Pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė alerginių reakcijų ir (arba) hematologinių reakcijų į vieną tienopiridiną, tokių pačių ar kitokių reakcijų į kitą tienopiridiną tikimybė gali būti didesnė. Patariama stebėti, ar pacientams, alergiškiems tienopiridinams, neatsiranda padidėjusio jautrumo reakcijų požymių.

Inkstų sutrikimas

Ligonų, 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

Šio vaistinio preparato 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, klopido­grelio 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, specifiškai fibriną veikiančių bei kitokių trombolizinių medžiagų ir heparino grupės preparatų saugumas vertintas tyrimo, kuriame dalyvavo ūmaus miokardo infarkto ištikti pacientai, metu. Kliniškai reikšmingo kraujavimo atsiradimo dažnumas buvo panašus į nustatytą kartu vartojant trombolizinių vaistinių preparatų ar heparino ir ASR (žr. 4.8 skyrių).

NVNU. Kliniškai 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. Dėl to NVNU (įskaitant Cox-2 inhibitorius) ir klopido­grelį kartu vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

SSRI: SSRI veikia trombocitų aktyvinimą ir didina kraujavimo riziką, todėl skirti vartoti SSRI kartu su klopido­greliu reikia atsargiai.

Derinimas su kitais vaistiniais preparatais.

CYP2C19 induktoriai

Kadangi CYP2C19 iš dalies verčia klopido­grelį jo veikliu metabolitu, tikėtina, kad šio fermento aktyvumą skatinančių vaistinių preparatų vartojimas gali padidinti veiklaus klopido­grelio metabolito koncentraciją.

Rifampicinas yra stiprus CYP2C19 induktorius, tiek padidinantis veiklaus klopido­grelio metabolito koncentraciją, tiek sustiprinantis trombocitų slopinimą, o tai gali ypač padidinti kraujavimo riziką. Atsargumo dėlei kartu vartoti stiprių CYP2C19 induktorių nepatariama (žr. 4.4 skyrių).

CYP2C19 inhibitoriai

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 reiški­nių atsiradimui. Atsargumo dėlei, reikia vengti kartu vartoti omeprazolą ar ezomeprazolą (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.

Sustiprinta antiretrovirusinė terapija (ART):

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems taikyta sustiprinta antiretrovirusinė terapija (ART), yra padidėjusi kraujagyslinių reiškinių 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 reiškinių arba pasireiškė trombozinių reiškinių taikant įsotinamąjį gydymą klopido­gre­liu. Kartu vartojant klopido­gre­lį ir ritonavirą, vidutinis trombocitų agregacijos slopinimas gali susilpnėti. Todėl nerekomenduojama klopido­gre­lio vartoti kartu su sustiprinta ART.

Kiti vaistiniai preparatai: Klopido­gre­lio 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. Klopido­gre­lio 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. Klopido­gre­lio vartojimas buvo susijęs su repaglinido ekspozicijos padidėjimu sveikų savanorių organizme. *In vitro* tyrimai parodė, kad repaglinido ekspozicija padidėja dėl klopido­gre­lio gliukuronido metabolito sukiamo CYP2C8 slopinimo. Kadangi yra koncentracijos plazmoje padidėjimo rizika, klopido­gre­lio 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, klopido­gre­lio sąveikos tyrimų su kitais vaistiniais preparatais, dažnai vartojamais aterotrombozinei ligai gydyti, neatlikta. Tačiau klopido­gre­lio 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 klopido­gre­lio absorbcija, tikriausiai dėl sulėtėjusio skrandžio išsistūtinimo. 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 antitrombocitinio vaistinio preparato skyrimo galimybę.

Rozuvastatinas

Nustatyta, kad pacientų organizme klopido­gre­lis didina rozuvastatino ekspoziciją 2 kartus (AUC) ir 1,3 karto (C_{max}), kai pavartojama 300 mg klopido­gre­lio dozė, ir 1,4 karto (AUC) be poveikio C_{max} , kai kartotinai vartojama 75 mg klopido­gre­lio dozė.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Kadangi nėra klinikinių duomenų apie nėščiųjų gydymą klopidoogreliu, 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 klopidoogrelis išsiskiria su moters pienu, nežinoma. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad klopidoogrelis su pienu išsiskiria. Atsargumo dėlei Clopidogrel Taw Pharma vartojimo laikotarpiu maitinimo krūtimi tęsti nerekomenduojama.

Vaisingumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad klopidoogrelis vaisingumo neveikia.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Klopidoogrelis gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klopidoogrelis 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 klopidoogrelis paros dozės toleravimas buvo panašus kaip ir 325 mg ASR paros dozės ir nepriklausė nuo amžiaus, lyties ar rasės. Duomenys apie kliniškai svarbias per CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT ir ACTIVE-A tyrimus pastebėtas nepageidaujamas reakcijas pateikti toliau. Be klinikinių tyrimų patirties, buvo gauti ir spontaniai 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 klopidoogreliu, arba ASR buvo 9,3 %. Stiprių kraujavimų dažnis buvo panašus gydant klopidoogreliu ir ASR.

CURE tyrimo duomenimis per pirmąsias 7 dienas po vainikinių arterijų šuntavimo operacijų stiprių kraujavimų nepadaugėjo, kai gydymas klopidoogreliu 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 % klopidoogreliu ir ASR bei 6,3 % placebo ir ASR gydytų ligonių.

CLARITY klinikinio tyrimo metu tiriamųjų, vartojusių klopidoogrelį 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.

Atliekant klinikinį tyrimą ACTIVE-A stipraus kraujavimo dažnis buvo didesnis klopidoogrelį 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 % klopido­grelių ir ASR vartojusiųjų grupėje; 3,5 % placebo ir ASR vartojusiųjų grupėje), dažniausiai iš virškinimo trakto (3,5 % ir 1,8 %). Intrakranijinis kraujavimas buvo dažnesnis klopido­grelių ir ASR vartojusių grupėje, palyginti su placebo ir ASR grupe (atitinkamai 1,4 % ir 0,8 %). Abiejose grupėse mirtino kraujavimo (1,1 % klopido­grelių ir ASR vartojusiųjų grupėje bei 0,7 % placebo ir ASR vartojusiųjų grupėje) ir hemoraginio insulto (atitinkamai 0,8 % ir 0,6 %) statistiškai reikšmingo dažnių skirtumo nepastebėta.

TARDIS klinikiniame tyrime neseniai išeminį insultą patyrę pacientai, kuriems buvo taikytas intensyvus antitrombocitinis gydymas trimis vaistiniais preparatais (ASR + klopido­grelis + dipiridamolis), labiau kraujavo ir kraujavimas buvo stipresnis, palyginti su pacientais, kurie buvo gydyti vienu klopido­greliu arba ASR kartu su dipiridamoliu (koreguotas bendras ŠS 2,54, 95 % PI 2,05–3,16, $p < 0,0001$).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios arba klinikinių tyrimų metu, arba pastebėtos vaistiniame preparatui esant rinkoje, pateiktos toliau lentelėje. Jų dažnis vertintas taip: dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemų klasė	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas, 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 A, granulocitopenija, mažakraujystė.
Širdies sutrikimai				Kounis sindromas (vazospastinė alerginė krūtinės angina / alerginis miokardo infarktas), pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijai į klopido­grelių*

Organų sistemų klasė	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas, dažnis nežinomas*
Imuninės sistemos sutrikimai				Seruminė liga, anafilaktoidinės reakcijos, kryžminės padidėjusio jautrumo vaistiniam preparatui reakcijos vartojant tienopiridinių (pvz., tiklopidino, prazugrelgio) (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, parestzija, 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

Organų sistemų klasė	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas, dažnis nežinomas*
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 nepakankumas, hepatitas, nenormalūs kepenų veiklos tyrimų rezultatai.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Kraujosruvos	Išbėrimas, niežulys, kraujavimas odoje (purpura)		Pūslinis dermatitas (toksinė epidermio nekrolizė, Stevens Johnson sindromas, daugiaformė eritema), ūmi išplitusi egzanteminė pustuliozė (ŪIEP), 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

Organų sistemų klasė	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas, dažnis nežinomas*
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: antitromboziniai 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 sukiamą trombocitų agregaciją.

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

Farmakodinaminis poveikis

75 mg klopidoirelio paros dozė labai slopina ADP sukliamą trombocitų agregaciją jau pirmąją parą. Ją vartojant kartotina 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

Klopidoirelio saugumas ir veiksmingumas buvo vertintas atliekant 7 dvigubai aklus klininius tyrimus, kuriuose dalyvavo daugiau nei 100 000 pacientų: tyrimas *CAPRIE*, per kurį lyginti klopidoirelis ir ASR, ir tyrimai *CURE*, *CLARITY*, *COMMIT*, *CHANCE*, *POINT* bei *ACTIVE-A*, per kuriuos lyginti klopidoirelis 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 klininio stebėjimo dalyviai buvo randomizuoti: 1-3 metus viena dalis pacientų kasdien gėrė 75 mg klopidoirelio, kita dalis - 325 mg ASA. Dauguma ligonių pirmosiomis dienomis po ūminio miokardo infarkto buvo gydyti ASR.

Klopidoirelis reikšmingai mažino naujų išeminių reiškinių (miokardo infarkto, išeminio insulto ir mirčių nuo kraujagyslių ligų) dažnumą, lyginant su ASR. Atliekant analizę paaiškėjo, kad klopidoireliu 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 klopidoirelio 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 klopidoireliu 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 klopidoirelio 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 koronarinis sindromas

Tyrimė *CURE* dalyvavo 12 562 ūminiu koronariniu sindromu, kai ST segmento nepakilęs, (nestabili krūtinės angina arba miokardo infarktu, nesusijusiu su Q banga) sergantys pacientai, kuriems nuo paskutinio krūtinės skausmo priepuolio ar išemijos simptomų pradžios nebuvo praėjusios 24 valandos. Pacientams turėjo būti nustatyta EKG pokyčių, rodančių naują išemiją, arba bent dukart padidėjęs, palyginti su viršutine normos riba, širdies fermentų ar troponino I arba T kiekis. Pacientai atsitiktinai atrinkti gydyti klopidoireliu (300 mg įsotinamąja doze, tada po 75 mg per parą, $N = 6 259$) ir ASR (75–325 mg kartą per parą) arba placebo ir ASR ($N = 6 303$) kartu taikant kitus įprastus gydymo būdus. Pacientai buvo gydomi iki vieno metų. Atliekant tyrimą *CURE* 823 pacientai (6,6 %) taip pat buvo gydomi GPIIb / IIIa receptorių antagonistais. Heparinais gydyta daugiau kaip 90 % pacientų; šis gydymas reikšmingai nekeitė klopidoireliu ir placebo gydytų ligonių grupių santykinio kraujavimo dažnio.

Klopidogreliu gydytų pacientų, kuriems nustatyta pagrindinė vertinamoji baigtis (kardiovaskulinė (KV) mirtis, miokardo infarktas (MI) arba insultas), buvo 582 (9,3 %), o placebo gydytų pacientų – 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 perkutatinė transliuminalinė vainikinė angioplastika (PTCA) su stentu ar be jo, ir 10 % – kai buvo atliekama vainikinių arterijų šuntavimo operacija (CABG). Naujų širdies ir kraujagyslių reiškinių (pagrindinių vertinamųjų baigčių) išvengta, santykinė rizika sumažėjo 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), atitinkamai per 0–1, 1–3, 3–6, 6–9 ir 9–12 tyrimo mėnesius. Taigi 3 mėnesius gydžius klopidogreliu ir ASR nauda toliau nedidėjo, o kraujavimo pavojus liko (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimo CURE duomenimis, vartojant klopidogrelį mažėja poreikis gydyti trombolizininiais vaistinėmis preparatais (SRS = 43,3 %, PI: 24,3 %, 57,5 %) ir GPIIb / IIIa inhibitoriais (SRS = 18,2 %, PI: 6,5 %, 28,3 %). Pacientų, kuriems nustatyta bendroji pagrindinė vertinamoji baigtis (KV mirtis, MI, insultas arba gydymui atspari išemija), klopidogreliu gydytų pacientų grupėje buvo 1 035 (16,5 %), o placebo gydytų pacientų grupėje – 1 187 (18,8 %); santykinė rizika klopidogreliu gydytiems pacientams sumažėjo 14 % (95 % PI 6–21 %, $p = 0,0005$). Ši nauda daugiausia priklausė nuo statistškai reikšmingo MI atvejų sumažėjimo (287 atvejai (4,6 %) klopidogreliu gydytų pacientų grupėje ir 363 atvejai (5,8 %) placebo pacientų ligonių grupėje). Įtakos pakartotinės hospitalizacijos dėl nestabilios krūtinės anginos dažniui nepastebėta.

Rezultatai, nustatyti vertinant skirtingas populiacijas (pvz., sergančiuosius nestabilia krūtinės angina arba MI, nesusijusius su Q banga; mažos ir didelės rizikos pacientus, sergančiuosius cukriniu diabetu, pacientus, kuriems reikia atlikti revaskuliarizaciją, skirtingo amžiaus, lyties pacientus ir t. t.), atitiko pagrindinės analizės rezultatus. 2 172 pacientų (17 % visų tyrime CURE dalyvavusių pacientų), kuriems buvo įvestas stentas (Stent-CURE), duomenų post-hoc analizė parodė, kad klopidogreliu gydytiems pacientams nustatytas reikšmingas santykinis rizikos sumažėjimas (SRS), palyginti su placebo vartojusiais pacientais: 26,2 %, vertinant bendrąją pagrindinę vertinamąją baigtį (KV mirtį, MI, insultą), bei 23,9 %, vertinant antrąją bendrąją pagrindinę vertinamąją baigtį (KV mirtį, MI, insultą ar gydymui atsparią išemiją). Be to, šio pogrupio pacientams nekilo jokių ypatingų problemų dėl klopidogrelio saugumo. Taigi, duomenys, gauti analizuojant šio pogrupio pacientus, atitiko bendruosius tyrimo rezultatus.

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

Miokardo infarktas su ST segmento pakilimu

Klopidogrelio saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems ūminiu MI, kai ST segmentas pakilęs (STEMI), vertintas atliekant 2 atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamus dvigubai aklus klinikinius tyrimus CLARITY, perspektyvinę CLARITY pogrupio analizę (CLARITY PCI) ir COMMIT.

Tyrimo CLARITY dalyvavo 3 491 pacientai, kuriems nuo MI, kai ST segmentas pakilęs, buvo praėjusios ne daugiau nei 12 valandų ir kuriems buvo planuotas gydymas trombolitais. Pacientams skirta klopidogrelio (300 mg įsotinamoji dozė, tada 75 mg per parą, $n = 1 752$) arba placebo ($n = 1 739$), abiejų kartu su ASR (150–325 mg įsotinamoji dozė, tada 75–162 mg per parą), fibrinolitinės medžiagos ir, jei reikėjo, heparino. Pacientai stebėti 30 dienų. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo arba prieš išrašant atliktoje angiogramoje matomas infarktą sukėlusios užsikimšusios arterijos vaizdas, mirtis, arba prieš vainikinių arterijų angiografiją pasikartojęs MI. Pacientų, kuriems angiografija neatlikta, pagrindinė vertinamoji baigtis buvo mirtis arba pasikartojęs miokardo infarktas iki 8 dienos arba iki išrašymo iš ligoninės. Pacientų populiaciją sudarė 19,7 % moterų, o 29,2 % pacientų buvo ≥ 65 metų amžiaus. Iš viso 99,7 % pacientų skirta fibrinolitikų (fibrinui specifikų –

68,7 %, fibrinui nespecifiškų – 31,1 %), 89,5 % – heparino, 78,7 % – beta blokatorių, 54,7 % – AKF inhibitorių ir 63 % – statinų.

Penkiolika procentų (15,0 %) klopido grelio grupės pacientų ir 21,7 % placebo grupės pacientų pasiekė pirminę vertinamąją baigtį, tai sudaro 6,7 % absoliutųjį sumažėjimą ir 36 % tikimybės sumažėjimą klopido grelio naudai (95 % PI: 24,47 %; $p < 0,001$), daugiausia dėl mažiau užsikimšusių infarkto sukėlusių arterijų. Nauda buvo vienoda visuose iš anksto nustatytuose pogrupiuose, įskaitant pacientų amžių ir lytį, infarkto vietą bei naudoto fibrinolitiko ar heparino tipą.

CLARITY PCI pogrupio analizė apėmė 1 863 STEMI ištiktus pacientus, kuriems buvo atliekama PVAI. Pacientams, kuriems buvo skiriama klopido grelio 300 mg prisotinimo dozė (PD) ($n = 933$), reikšmingai sumažėjo kardiovaskulinės mirties, MI ar insulto dažnis po PVAI, palyginti su pacientais, kuriems buvo skirtas placebo ($n = 930$) (3,6 % skiriant parengtinį gydymą klopido greliu, palyginti su 6,2 % skiriant placebo, šansų santykis (ŠS): 0,54; 95 % PI: 0,35–0,85; $p = 0,008$). Pacientams, kuriems buvo skiriama klopido grelio 300 mg PD, reikšmingai sumažėjo kardiovaskulinės mirties, MI ar insulto dažnis 30 dienų laikotarpiu po PVAI, palyginti su pacientais, kuriems buvo skirtas placebo (7,5 % skiriant parengtinį gydymą klopido greliu, palyginti su 12,0 % skiriant placebo, ŠS: 0,59; 95 % PI: 0,43–0,81; $p = 0,001$). Vis dėlto, kai ši sudėtinė vertinamoji baigtis buvo įvertinta visoje CLARITY tyrimo populiacijoje, rezultatas nebuvo statistiškai reikšmingas (kaip antrinė vertinamoji baigtis). Reikšmingo stipraus arba nestipraus kraujavimo dažnio skirtumo gydymo grupėse nestebėta (2,0 %, skiriant parengtinį gydymą klopido greliu, palyginti su 1,9 % skiriant placebo, $p > 0,99$). Šios analizės duomenys paremia ankstyvą klopido grelio prisotinimo dozės vartojimą esant STEMI ir rutininio parengtinio gydymo klopido greliu strategiją pacientams, kuriems atliekama PVAI.

2 x 2 faktorialo modelio klinikiname tyrime COMMIT dalyvavo 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. Pacientams skirta klopido grelio (75 mg per parą, $n = 22 961$) arba placebo ($n = 22 891$), abiejų kartu su ASR (162 mg per parą) 28 dienas arba iki išrašymo iš ligoninės. Bendrosios pagrindinės vertinamosios baigtys buvo mirtis dėl bet kokių priežasčių ir pirmasis kartotinio infarkto, insulto ar mirties pasireiškimas. Populiaciją sudarė 27,8 % moterų, 58,4 % pacientų ≥ 60 metų amžiaus (26 % ≥ 70 metų amžiaus) ir 54,5 % pacientų, kuriems skirta fibrinolitikų.

Klopido grelis reikšmingai sumažino santykinę mirties riziką dėl bet kurių priežasčių 7 % ($p = 0,029$), o santykinę kartotinio infarkto, insulto arba mirties riziką sumažino 9 % ($p = 0,002$), tai sudaro atitinkamai 0,5 % ir 0,9 % absoliutųjį sumažėjimą. Ši nauda nepriklauso nuo amžiaus, lyties ar gydymo fibrinolitikais ir buvo pastebima praėjus vos 24 valandoms.

Klopido grelio 600 mg prisotinimo dozė pacientams, kuriems yra ūminis vainikinių arterijų sindromas ir atliekama PVAI

CURRENT-OASIS-7 (klopido grelio ir aspirino optimalios dozės vartojimas pasikartojančių reiškinių rizikai mažinti septintojoje strategijų esant išeminiam sindromui vertinimo organizacijoje, angl. *Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes*)

Į šį atsitiktinių imčių faktorialo modelio klinikinį tyrimą buvo įtraukti 25 086 pacientai, kuriems buvo nustatytas ūminis vainikinių arterijų sindromas (ŪVAI) ir kuriems buvo numatyta ankstyvoji PVAI. Pacientai atsitiktine tvarka buvo priskirti vartoti dvigubą dozę (600 mg 1-ąją dieną, po to po 150 mg 2-7 dienomis, po to 75 mg per parą) arba įprastinę dozę (300 mg 1-ąją dieną, po to po 75 mg per parą) klopido grelio ir didelę dozę (300-325 mg per parą) arba mažą dozę (75-100 mg per parą) ASR. 24 835 į tyrimą įtrauktiems pacientams, kuriems buvo ŪVAI, buvo atlikta vainikinių arterijų angiografija ir 17 263 buvo atlikta PVAI. Įvertinus 17 263 pacientus, kuriems buvo atlikta PVAI, nustatyta, kad dviguba klopido grelio dozė, palyginti su įprastine doze, sumažino pagrindinės vertinamosios baigties dažnį (3,9 %, palyginti su 4,5 %, koreguotas RS = 0,86, 95 % PI 0,74-0,99, $p = 0,039$) ir reikšmingai sumažino stento trombozės dažnį (1,6%, palyginti su 2,3%, RS: 0,68; 95 % PI: 0,55-0,85; $p = 0,001$). Stiprus kraujavimas dažniau pasireiškė dvigubos klopido grelio dozės grupėje, palyginti su įprastinės dozės grupe (1,6 %, palyginti su 1,1 %, RS = 1,41, 95 % PI 1,09-1,83, $p = 0,009$). Šio tyrimo metu

buvo nustatytas stabilus klopido­grelio 600 mg prisotinimo dozės veiksmingumas 75 metų ir vyresniems pacientams bei jaunesniems nei 75 metų pacientams.

ARMYDA-6 MI (antitrombocitinė terapija mažinant miokardo pažeidimą angioplastikos metu, angl. *The Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty - Myocardial Infarction*)

Šio atsitiktinių imčių, perspektyvinio, tarptautinio, daugiacentrio tyrimo metu vertintas parengtinis gydymas 600 mg ir 300 mg klopido­grelio PD atliekant skubią PVAI dėl STEMI. Pacientai prieš PVAI vartojo arba klopido­grelio 600 mg PD (n = 103), arba klopido­grelio 300 mg PD (n = 98), o po to nuo dienos po PVAI iki 1 metų buvo skiriama vartoti 75 mg per parą. Pacientams, kurie vartojo klopido­grelio 600 mg PD, palyginti su vartojusiais 300 mg PD, reikšmingai sumažėjo infarkto dydis. Vartojant 600 mg PD, rečiau nustatytas < 3 laipsnio trombolizės esant MI srautas (angl. *thrombolysis in MI flow*) po PVAI (5,8 %, palyginti su 16,3 %, p = 0,031), pagerėjo kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF) išleidimo iš liginės metu (52,1 ± 9,5 %, palyginti su 48,8 ± 11,3 %, p = 0,026) ir 30 dienų laikotarpiu pasireiškė mažiau didžiųjų nepageidaujamų kardiovaskulinių reiškinių (5,8 %, palyginti su 15 %, p = 0,049). Kraujavimo ar zondo įvedimo vietos komplikacijų nepadaugėjo (antrinė vertinamoji baigtis 30-ąją dieną).

HORIZONS-AMI (baigčių harmonizavimas revaskuliarizacija ir stentais ištikus ūminiam miokardo infarktui, angl. *Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*)

Šis *post-hoc* analizės tyrimas buvo atliktas siekiant įvertinti, ar klopido­grelio 600 mg PD greičiau ir stipriau slopina trombocitų aktyvumą. Analizės metu vertinta 600 mg PD įtaka (palyginti su 300 mg) klinikinėms baigtims 30 dienų laikotarpiu 3 311 pacientų iš pagrindinio tyrimo (n = 1 153; 300 mg PD grupė; n = 2 158; 600 mg PD grupė), ją vartojant prieš širdies kateterizavimą ir po to vartojant 75 mg per parą ≥ 6 mėnesius po išleidimo iš liginės. Rezultatai parodė reikšmingai mažesnę nekoreguotą mirties (1,9 %, palyginti su 3,1 %, p = 0,03), kartotinio infarkto (1,3 %, palyginti su 2,3 %, p = 0,02) ir neabejotinos ar tikėtinės stento trombozės (1,7 %, palyginti su 2,8 %, p = 0,04) dažnį 30 dienų laikotarpiu vartojant 600 mg PD, o kraujavimo dažnis nepadidėjo. Atlikus daugelį kintamųjų apimančią analizę, nustatyta, kad 600 mg PD buvo nepriklausomas prognostinis mažesnio didžiųjų nepageidaujamų širdies reiškinių dažnio 30 dienų laikotarpiu veiksnys (RS: 0,72 [95 % PI: 0,53–0,98], p = 0,04). Stipraus kraujavimo (nesusijusio su CABG) dažnis buvo 6,1 % 600 mg PD grupėje ir 9,4 % 300 mg PD grupėje (p = 0,0005). Nestipraus kraujavimo dažnis buvo 11,3 % 600 mg PD grupėje ir 13,8 % 300 mg PD grupėje (p = 0,03).

Ilgalaikis (12 mėnesių) pacientų, kuriems yra STEMI, gydymas klopido­greliu po PVAI

CREDO (klopido­grelis mažinant nepageidaujamus reiškinius stebėjimo laikotarpiu, angl. *Clopidogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation*)

Šis atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuotas tyrimas buvo atliktas Jungtinėse Valstijose ir Kanadoje ir juo buvo siekiama įvertinti ilgalaikio (12 mėnesių trukmės) gydymo klopido­greliu naudą po PVAI. 2 116 pacientų buvo priskirti atsitiktinėms imtims ir vartojo 300 mg klopido­grelio PD (n = 1 053) arba placebo (n = 1 063) likus 3–24 valandoms prieš PVAI. Visiems pacientams buvo skirta 325 mg aspirino dozė. Po to abiejų grupių pacientai vartojo po 75 mg klopido­grelio per parą iki 28-osios dienos. Nuo 29-osios dienos 12 mėnesių laikotarpiu klopido­grelio grupės pacientai vartojo 75 mg klopido­grelio per parą, o kontrolinės grupės pacientai vartojo placebo. Abiejų grupių pacientai tyrimo laikotarpiu vartojo ASR (nuo 81 mg iki 325 mg per parą). Po 1 metų nustatytas reikšmingas sudėtinės mirties, MI ar insulto rizikos sumažėjimas klopido­grelio grupėje, palyginti su placebo grupe (26,9 % santykinis sumažėjimas, 95 % PI: 3,9 %–44,4 %; p = 0,02; absoliutus sumažėjimas 3 %). Reikšmingo stipraus kraujavimo (8,8 % vartojant klopido­grelio, palyginti su 6,7 % vartojant placebo, p = 0,07) ar nestipraus kraujavimo (5,3 % vartojant klopido­grelio, palyginti su 5,6 % vartojant placebo, p = 0,84) dažnio padidėjimo po 1 metų nustatyta nebuvo. Svarbus šio tyrimo rezultatas buvo tai, kad klopido­grelio ir ASR vartojimo tęsimas bent 1 metus statistiškai ir kliniškai reikšmingai sumažina didžiųjų trombozės reiškinių riziką.

EXCELLENT (*Xience/Promus* ir *Cypher* veiksmingumo mažinant vėlyvąjį netekimą po stentavimo palyginimas, angl. *Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting*) Šio Korėjoje atlikto perspektyvinio, atviro, atsitiktinių imčių tyrimo metu vertinta, ar 6 mėnesių trukmės dvigubas antitrombocitinis gydymas (angl. *dual antiplatelet therapy*, DAPT) sukelia neprastesnį poveikį, palyginti su 12 mėnesių trukmės DAPT po vaistus išskiriančių stentų implantavimo. Į tyrimą įtraukti 1 443 pacientai, kuriems buvo atliekama implantacija, buvo priskirti atsitiktinėms imtims ir buvo skirtas arba 6 mėnesių trukmės DAPT (ASR 100–200 mg per parą plius klopidoogrelis 75 mg per parą 6 mėnesius, po to vien ASR iki 12 mėnesių), arba 12 mėnesių trukmės DAPT (ASR 100–200 mg per parą plius klopidoogrelis 75 mg per parą 12 mėnesių). Vertinant tikslinės kraujagyslės nesėkmės (apėmė kardialinę mirtį, MI ar tikslinės kraujagyslės revaskuliarizaciją) dažnį, kuris buvo pagrindinė vertinamoji baigtis, reikšmingo skirtumo tarp 6 mėnesių ir 12 mėnesių DAPT grupių nenustatyta (RS: 1,14; 95 % PI: 0,70–1,86; $p = 0,60$). Be to, tyrimo metu analizuojant saugumo vertinamąją baigtį (apėmė mirtį, MI, insultą, stento trombozę ar TIMI stiprų kraujavimą), reikšmingo skirtumo 6 mėnesių ir 12 mėnesių DAPT grupėse nenustatyta (RS: 1,15; 95 % PI: 0,64–2,06; $p = 0,64$). Svarbus šio tyrimo rezultatas buvo tai, kad 6 mėnesių trukmės DAPT, palyginti su 12 mėnesių trukmės DAPT, sukelia neprastesnį poveikį vertinant tikslinės kraujagyslės nesėkmės riziką.

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

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

Klinikinė stipresnių P2Y₁₂ inhibitorių tikagreloro ir prazugrelorio 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 statistiškai 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*)

Į 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 nepageidaujamų reiškinių, vietoj minėtų vaistinių preparatų pradėjo vartoti fiksuotų dozių aspirino ir klopidoogrelorio 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 ($p<0,01$). Šį statistiškai reikšmingą 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 klopido­grelio 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 klopido­grelio paros doze. Taigi, valdomo gydymo silpninimo grupės pacientai vartojo arba prazugrelį (40%), arba klopido­greli (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 reiškiniai) gydymo silpninimo grupėje, palyginti su 11% (137 reiškiniai) kontrolinėje grupėje ($p=0,14$).

Dvigubas antitrombocitinis gydymas (DATG) ištikus ūminiam nedideliu II ar vidutine ar didele cerebrovaskulinio reiškinio riziką keliančiam PSIP

DATG (vartojant klopido­grelio ir ASR derinį) insulto profilaktikai po ūminio mažojo II arba vidutinę ar didelę riziką keliančiam PSIP buvo vertinamas dviejų atsitiktinių imčių tyrėjų inicijuotų tyrimų (TIT) CHANCE ir POINT metu, renkant ir klinikinio saugumo, ir veiksmingumo baigčių duomenis.

CHANCE (Klopido­grelio didelės rizikos pacientams, kuriems pasireiškė ūminis negalios nesukeliantis smegenų kraujagyslių reiškinys, angl. *Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events*)

Į šį atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, daugiacentrį, placebo kontroliuotą klinikinį tyrimą buvo įtraukta 5 170 Kinijos pacientų, kuriuos ištiko ūminis PSIP (ABCD2 įvertis ≥ 4) arba ūminis mažasis insultas (NIHSS ≤ 3). Abiejų grupių pacientai 1-ąją parą vartojo nekoduotą ASR (dozė svyravo nuo 75 mg iki 300 mg gydančio gydytojo sprendimu). Pacientai, atsitiktine tvarka priskirti klopido­grelio–ASR grupei, vartojo įsotinamąją 300 mg klopido­grelio dozę 1-ąją parą ir po to laikotarpiu nuo 2-osios iki 90-osios paros vartojo 75 mg klopido­grelio paros dozę bei laikotarpiu nuo 2-osios iki 21-osios paros vartojo 75 mg ASR paros dozę. Pacientai, atsitiktine tvarka priskirti ASR grupei, laikotarpiu nuo 1-osios iki 90-osios paros vartojo placebo (vietoj klopido­grelio) bei laikotarpiu nuo 2-osios iki 90-osios paros vartojo 75 mg ASR paros dozę.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo naujas insulto reiškinys (išeminis ir hemoraginis) per pirmąsias 90 parų po ūminio mažojo II ar didelę riziką keliančio PSIP. Toks reiškinys atsirado 212 pacientų (8,2 %) klopido­grelio–ASR grupėje, palyginti su 303 pacientais (11,7 %) ASR grupėje (rizikos santykis [RS], 0,68; 95 % pasikliautinis intervalas [PI], 0,57-0,81; $P < 0,001$). II pasireiškė

204 pacientams (7,9 %) klopido­grelio-ASA grupėje, palyginti su 295 (11,4 %) ASR grupėje (RS, 0,67; 95 % PI, 0,56-0,81; $P < 0,001$). Hemoraginis insultas pasireiškė 8 pacientams kiekvienoje iš dviejų tyrimo grupių (0,3 % kiekvienoje grupėje). Vidutinio sunkumo ar sunkus kraujavimas atsirado septyniems pacientams (0,3 %) klopido­grelio-ASR grupėje ir aštuoniems pacientams (0,3 %) ASR grupėje ($P = 0,73$). Bet kokio kraujavimo dažnis buvo 2,3 % klopido­grelio-ASR grupėje, palyginti su 1,6 % ASR grupėje (RS, 1,41; 95 % PI, 0,95-2,10; $P = 0,09$).

POINT (Į trombocitus nukreiptas slopinimas pasireiškęs naujam PSIP ar mažajam išeminiam insultui, angl. *Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke*)

Į šį atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, daugiacentrį, placebo kontroliuotą klinikinį tyrimą buvo įtrauktas 4 881 įvairių šalių pacientas, kurį ištiko ūminis PSIP (ABCD2 įvertis ≥ 4) ar mažasis insultas (NIHSS ≤ 3). Visi abiejų grupių pacientai vartojo nekoduotą ASR laikotarpiu nuo 1-osios iki 90-osios paros (50-325 mg, dozė priklausė nuo gydančio gydytojo sprendimo). Pacientai, atsitiktine tvarka priskirti klopido­grelio grupei, vartojo įsotinamąją 600 mg klopido­grelio dozę 1-ąją parą ir po to laikotarpiu nuo 2-osios iki 90-osios paros vartojo 75 mg klopido­grelio paros dozę. Pacientai, atsitiktine tvarka priskirti placebo grupei, laikotarpiu nuo 1-osios iki 90-osios paros vartojo placebo (vietoj klopido­grelio).

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo sudėtinė, ją sudarė didieji išemijos reiškiniai (II, MI ar mirtis nuo išeminio kraujagyslinio reiškinio) iki 90-osios paros. Ji pasireiškė 121 pacientui (5,0 %), kuris vartojo klopido­grelio ir ASR derinio, palyginti su 160 pacientų (6,5 %), kurie vartojo vien ASR (RS, 0,75; 95 % PI, 0,59-0,95; $P = 0,02$). Antrinė vertinamoji baigtis II pasireiškė 112 pacientų (4,6 %), kurie vartojo klopido­grelio ir ASR derinio, palyginti su 155 pacientais (6,3 %), kurie vartojo vien ASR (RS, 0,72; 95 % PI, 0,56-0,92; $P = 0,01$). Pagrindinė saugumo vertinamoji baigtis didysis kraujavimas pasireiškė 23 iš 2 432 pacientų (0,9 %), kurie vartojo klopido­grelio ir ASR derinio, bei 10 iš 2 449 pacientų (0,4 %), kurie vartojo vien ASR (RS, 2,32; 95 % PI, 1,10-4,87; $P = 0,02$). Mažasis kraujavimas pasireiškė 40 pacientų (1,6 %), kurie vartojo klopido­grelio ir ASR derinio, bei 13 pacientų (0,5 %), kurie vartojo vien ASR (RS, 3,12; 95 % PI, 1,67-5,83; $P < 0,001$).

CHANCE ir POINT poveikio laiko atžvilgiu analizė Vertinant veiksmingumą, palankaus poveikio DATG tęsiant ilgiau nei 21 parą, nebuvo. Buvo įvertintas didžiųjų išemijos reiškinų ir didžiojo kraujavimo pasiskirstymas laiko atžvilgiu pagal paskirtą gydymą, siekiant išanalizuoti DATG įtaką laiko atžvilgiu trumpalaikiu laikotarpiu.

1 lentelė. Didžiųjų išemijos reiškinų ir didžiojo kraujavimo pasiskirstymas laiko atžvilgiu pagal paskirtą gydymą CHANCE ir POINT tyrimų metu

		Reiškinų skaičius			
CHANCE ir POINT baigtys	Skirtas gydymas	Iš viso	1-oji savaitė	2-oji savaitė	3-ioji savaitė
Didieji išemijos reiškiniai	ASR (n=5 035)	458	330	36	21
	KLP+ASR (n=5 016)	328	217	30	14
	Skirtumas	130	113	6	7
Didysis kraujavimas	ASR (n=5 035)	18	4	2	1
	KLP+ASR (n=5 016)	30	10	4	2
	Skirtumas	-12	-6	-2	-1

KLP – klopido­grelis

Prieširdžių virpėjimas

Atliekant tyrimus ACTIVE-W ir ACTIVE-A (atskirus ACTIVE programos tyrimus) – dalyvavo prieširdžių virpėjimu (PV) sergantys pacientai, kurie pasižymi bent vienu kraujagyslių reiškinų rizikos veiksnium. Remdamiesi įtraukimo kriterijais, gydytojai pacientus įtraukdavo į ACTIVE-W, jei juos buvo galima gydyti vitamino K antagonistais (VKA) (pavyzdžiui, varfarinu). Tyrime ACTIVE-A dalyvavo pacientai, kurių nebuvo galima gydyti VKA arba kurie negalėjo ar nenorėjo būti juo gydomi.

Atliekant tyrimą ACTIVE-W nustatyta, kad antikoaguliacinis gydymas vitamino K antagonistais buvo efektyvesnis už klopido­gre­lį su ASR.

Tyrimas ACTIVE-A (N = 7 554) buvo daugiacentris atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame lyginta 75 mg per parą vartojamo klopido­gre­lio kartu su ASR (N = 3 772) bei placebo kartu su ASR (N = 3 782). Rekomenduojama ASR dozė buvo 75–100 mg per parą. Pacientai buvo gydomi iki 5 metų.

Pacientams, atsitiktinai paskirtiems į ACTIVE programą, buvo nustatytas PV, t. y. arba nuolatinis PV, arba bent 2 praeinančio PV epizodai per paskutinius 6 mėnesius, ir bent vienas iš toliau pateiktų rizikos veiksnių: vyresnis nei 75 metų amžius arba 55–74 metų amžius ir cukrinis diabetas, kurį reikia gydyti vaistais, arba dokumentais pagrįstas 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 %; dokumentais pagrįsta periferinių kraujagyslių liga. CHADS2 įverčio vidurkis buvo 2,0 (intervalas 0–6).

Pagrindiniai neįtraukimo kriterijai buvo dokumentuota pepsinė opa per paskutinius 6 mėnesius, buvęs kraujavimas į smegenis, reikšminga trombocitopenija (trombocitų kiekis < 50 x 10⁹/l), būtinybė vartoti klopido­gre­lio ar geriamųjų antikoagulantų (GA) ar bet kurios iš dviejų medžiagų netoleravimas.

Septyniasdešimt trys procentai (73 %) pacientų, įtrauktų į tyrimą ACTIVE-A, negalėjo vartoti VKA dėl gydytojo vertinimo, nesugebėjimo vykdyti TNS (tarptautinio normalizuoto santykio) stebėseną, tikimybės parkristi ar patirti galvos traumą ar specifinio kraujavimo rizikos. 26 % pacientų gydytojo sprendimas buvo pagrįstas paciento nenoru vartoti VKA.

Pacientų populiaciją sudarė 41,8 % moterų. Amžiaus vidurkis buvo 71 metai, 41,6 % pacientų buvo ≥ 75 metų amžiaus. Iš viso 23,0 % pacientų skirta antiaritminių vaistų, 52,1 % – beta blokatorių, 54,6 % – AKF inhibitorių ir 25,4 % – statinų.

Pacientų, pasiekusių pagrindinę vertinamąją baigtį (laiką iki pirmojo insulto, MI, sisteminį su CNS nesusijusį embolinį reiškinį arba mirtį dėl kraujagyslių sutrikimo), klopido­gre­liu ir ASR gydytų pacientų grupėje skaičius buvo 832 (22,1 %), o placebo ir ASR vartojusių pacientų grupėje – 924 (24,4 %) (santykinis rizikos sumažėjimas 11,1 %; 95 % PI 2,4–19,1 %; p = 0,013), skirtumą labiausiai lėmė labai sumažėjęs insulto pasireiškimo dažnis. Insultų pasireiškė 296 (7,8 %) pacientų, gydytų klopido­gre­liu ir ASR, bei 408 (10,8 %) pacientų, gydytų placebo ir ASR (santykinis 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 μm ADP sukeltos trombocitų agregacijos), poveikis buvo panašus į pasireiškiantį suaugusiems žmonėms, vartojantiems 75 mg klopido­gre­lio 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 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 vartojusiųjų ligonių grupėje) (žr. 4.2 skyrių). Kraujavimas buvo reakcija, apie kurią dažniausiai pranešta ir klopido­grelio, 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, 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 įteisintą tablečių.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Vienkartinai ir kartotinai geriamas po 75 mg per parą klopido­greelis 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

Klopido­greelis 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

Klopido­greelis intensyviai metabolizuojamas kepenyse. *In vitro* ir *in vivo* klopido­greelis 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 klopido­greelis verčiamas į tarpinį metabolitą 2-okso-klopido­grelių. 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 įšotinimo 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 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), 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.

Atliekant tyrimus CURE, CLARITY, ACTIVE-A ir vieną kohortinį tyrimą (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 klopidoirelio metabolito farmakokinetika specialiosioms populiacijoms nėra žinoma.

Inkstų veiklos sutrikimai

Kartotinai 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 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 Ikiklinikinių 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 vaistinių preparatų 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 klopido­greelis 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 žymėtu­oju klopido­greliu, nustatyta, kad nepakitęs 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

Mikrokristalinė celiuliozė
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas Kros­povidonas (A tipo)
Makrogolis 6000
Ricinų aliejus, hidrintas

Plėvelė

Polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Talkas
Makrogolis 3000 (polietilenglikolis)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

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

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

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

Dėžutėje yra 7, 14, 28, 56, 84 plėvele dengtų tablečių OPA/Al/PVC-Al lizdinėse plokštelėse su kalendoriumi.

Dėžutėje yra 30 x 1 ir 50 x 1 plėvele dengtų tablečių OPA/Al/PVC-Al perforuotoje vienadozėje lizdinėje plokštelėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti <ir vaistiniam preparatui ruošti>

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

Taw Pharma (Ireland) Limited
104 Lower Baggot Street
Dublin 2
Airija

8. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/559/001-016

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2009 m. rugsėjo 21 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2014 m. gegužės 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM-mm}

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

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

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Vokietija

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 REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Registruotojas 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.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg plėvele dengtos tabletės

klopidogrelis

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

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

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

7 plėvele dengtos tabletės
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
30x1 plėvele dengtų tablečių
50 plėvele dengtų tablečių
50x1 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
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 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

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

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

Taw Pharma (Ireland) Limited
104 Lower Baggot Street
Dublin 2
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

7 plėvele dengtos tabletės: EU/1/09/559/001
14 plėvele dengtų tablečių: EU/1/09/559/002
28 plėvele dengtos tabletės: EU/1/09/559/003
30 plėvele dengtų tablečių: EU/1/09/559/004
50 plėvele dengtų tablečių: EU/1/09/559/005
56 plėvele dengtos tabletės: EU/1/09/559/006
84 plėvele dengtos tabletės: EU/1/09/559/007
90 plėvele dengtų tablečių: EU/1/09/559/008
100 plėvele dengtų tablečių: EU/1/09/559/009
30x1 plėvele dengtų tablečių: EU/1/09/559/010
50x1 plėvele dengtų tablečių: EU/1/09/559/011
7 plėvele dengtos tabletės - lizdinė plokštelė su kalendoriumi: EU/1/09/559/012
14 plėvele dengtų tablečių - lizdinė plokštelė su kalendoriumi: EU/1/09/559/013
28 plėvele dengtų tablečių - lizdinė plokštelė su kalendoriumi: EU/1/09/559/014
56 plėvele dengtų tablečių - lizdinė plokštelė su kalendoriumi: EU/1/09/559/015
84 plėvele dengtų tablečių - lizdinė plokštelė su kalendoriumi: EU/1/09/559/016

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Clopidogrel Taw Pharma 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 Taw Pharma 75 mg plėvele dengtos tabletės
klopidogrelis

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Taw Pharma (Ireland) Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (7, 14, 28, 56 arba 84 tablečių dėžutės)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg plėvele dengtos tabletės

klopidogrelis

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Taw Pharma (Ireland) Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pirm
Antr
Treč
Ketv
Penkt
Šešt
Sedm

1-oji savaitė

2-oji savaitė (14, 28, 56, 84 tablečių dėžutės)

3-ioji savaitė (28, 56, 84 tablečių dėžutės)

4-oji savaitė (28, 56, 84 tablečių dėžutės)

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

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

1. Kas yra Clopidogrel Taw Pharma ir kam jis vartojamas

Clopidogrel Taw Pharma sudėtyje yra klopidogrelis ir jis priklauso grupei vaistų, vadinamų antitrombocitininiais 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 Taw Pharma 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 Taw Pharma Jums paskirtas dėl to, kad nesusidarytų kraujo krešulių ir sumažėtų minėtų sunkių reiškinų pavojus, nes:

- Jūsų arterijos sukietėjusios (tai vadinama ateroskleroze);
- Jums anksčiau buvo širdies priepuolis, insultas ar sergate periferinių kraujagyslių liga, arba
- Jums pasireiškė stiprus krūtinės skausmas, vadinamas nestabilia krūtinės angina arba miokardo infarktu (širdies smūgis). Šiai būklei gydyti Jūsų gydytojas galėjo įvesti stentą į užsikimšusią ar susiaurėjusią arteriją, kad atkurtų efektyvią kraujotaką. Jūsų gydytojas Jums galėjo skirti ir acetilsalicilo rūgšties (medžiagos, esančios daugybėje vaistų skausmui ir karščiavimui malšinti ir kraujo krešėjimui mažinti).
- Jums pasireiškė insulto simptomų, kurie greitai išnyko (tokia būklė dar vadinama praeinančiuoju smegenų išemijos priepuoliu) arba Jus ištiko lengvas (negalios nesukeliantis) išeminis insultas. Gydytojas Jums galėjo skirti ir acetilsalicilo rūgšties, gydymą pradėdant per pirmąsias 24 valandas.
- Jūsų širdies ritmas nereguliarus, Jums pasireiškia būklė, vadinama prieširdžių virpėjimu, ir negalite vartoti vaistų, vadinamų geriamaisiais antikoagulantais (vitamino K antagonistų), kurie neleidžia susiformuoti naujiems ir didėti esamiems krešuliams. Jus turėjo perspėti, kad šiai būklei gydyti geriamieji antikoagulantai yra efektyvesni už acetilsalicilo rūgštį arba Clopidogrel Taw Pharma ir acetilsalicilo rūgšties derinį. Jūsų gydytojas turėjo išrašyti Clopidogrel Taw Pharma ir acetilsalicilo rūgšties, jei negalite vartoti geriamųjų antikoagulantų ir neturite smarkaus kraujavimo rizikos.

2. Kas žinotina prieš vartojant Clopidogrel Taw Pharma

Clopidogrel Taw Pharma vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija klopidoireliui arba bet kuriai pagalbinei 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 Taw Pharma pasitarkite su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jei bet kuri iš toliau išvardytų būklių Jums taikoma, prieš vartodami Clopidogrel Taw Pharma pasikalbėkite su savo gydytoju:

- jeigu jums yra padidėjęs kraujavimo pavojus, pavyzdžiui:
 - sergate liga, dėl kurios yra vidinio kraujavimo pavojus (pavyzdžiui, skrandžio opa);
 - sergate kraujavimo 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 kraujavimo 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.
- jeigu Jums anksčiau buvo pasireiškęs netrauminis kraujavimas į smegenis.

Kol vartojate Clopidogrel Taw Pharma:

- 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 įsijovėte ar susižeidėte, tai gali sąlygoti šiek tiek ilgesnį negu įprastai kraujavimą. Tai susiję su vaisto veikimo mechanizmu. Mažos žaizdelės, pavyzdžiui, įsijovus 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 kraujavimo tyrimus;

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima duoti vaikams, nes jis bus neveiksmingas.

Kiti vaistai ir Clopidogrel Taw Pharma

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kai kurie vaistai gali keisti Clopidogrel Taw Pharma veikimą, ir atvirkščiai.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei vartojate:

- vaistų, galinčių didinti kraujavimo riziką, pvz.:
 - o geriamųjų antikoagulantų, kraujavimo krešėjimą mažinančių vaistų;
 - o nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, paprastai vartojamų gydyti raumenų ar sąnarių uždegimines ir (arba) skausmingas būkles;
 - o hepariną ar bet kokią kitą švirkščiamą kraujavimo krešėjimą mažinantį vaistą;

- tiklopidino arba kitų trombocitų agregaciją slopinančių vaistų;
- selektyvių serotonino reabsorbcijos inhibitorių (įskaitant, bet neapsiribojant fluoksetinu ar fluvoksaminu), paprastai vartojamų depresijai gydyti;
- rifampicino (jo vartojama sunkioms infekcijoms gydyti);
- omeprazolo arba ezomeprazolo, vaistų nuo skrandžio veiklos sutrikimo;
- flukonazolo arba vorikonazolo, vaistų vartojamų grybelinei infekcijai gydyti;
- efavirenzo ar kitų antiretrovirusinių vaistų (vartojamų gydyti nuo ŽIV infekcijos);
- karbamazepino, vaisto vartojamo epilepsijai gydyti;
- moklobemidą, vartojamą depresijai gydyti;
- repaglinido, vaisto vartojamo cukriniam diabetui gydyti;
- paklitakselio, vaisto vartojamo vėžiui gydyti;
- opioidus: gydymo klopidoogreliu laikotarpiu gydytoją apie tai būtina informuoti prieš skiriant bet kokių opioidų (jų vartojama stipriam skausmui malšinti);
- rozuvastatino (jo vartojama cholesterolio kiekiui mažinti).

Jei patyrėte smarkų krūtinės skausmą (nestabilią krūtinės anginą arba širdies smūgį), buvo praeinantysis smegenų išemijos priepuolis ar lengvas išeminis insultas, Jums galėjo išrašyti Clopidogrel Taw Pharma kartu su acetilsalicilo rūgštimi – medžiaga, kurios yra daugybėje vaistų skausmui ir karščiavimui malšinti. 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 Taw Pharma vartojimas su maistu ir gėrimais

Clopidogrel Taw Pharma 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 Taw Pharma vartojimą būtinai pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jei Clopidogrel Taw Pharma vartojimo laikotarpiu pastojote, nedelsdama pasitarkite su gydytoju, nes nėščioms moterims klopidoogrelis vartoti nerekomenduojama.

Jei vartojate šį vaistą, nežindykite.

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

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Clopidogrel Taw Pharma neturėtų veikti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Clopidogrel Taw Pharma sudėtyje yra hidrinto ricinų aliejaus

Jis gali sukelti skrandžio sutrikimų ir viduriavimą.

3. Kaip vartoti Clopidogrel Taw Pharma

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

Rekomenduojama dozė, įskaitant pacientus, kuriems pasireiškia prieširdžių virpėjimas (sutrinkantis širdies ritmas), yra 75 mg Clopidogrel Taw Pharma tabletė per parą, ją kasdien tuo pačiu metu reikia išgerti su maistu arba be jo.

Jeigu Jums labai skaudėjo krūtinę (pasireiškė nestabili krūtinės angina arba ištiko širdies priepuolis), gydymo pradžioje gydytojas gali paskirti 300 mg arba 600 mg (4 arba 8 tabletes po 75 mg) vaisto dozę. Toliau rekomenduojama dozė yra viena 75 mg Clopidogrel Taw Pharma tabletė per parą, kaip paaiškinta anksčiau.

Jeigu Jums pasireiškė insulto simptomų, kurie greitai išnyko (tokia būklė dar vadinama praeinančiuoju smegenų išemijos priepuoliu) arba Jus ištiko lengvas išeminis insultas, gydytojas gydymo pradžioje Jums gali skirti vienkartinę 300 mg Clopidogrel Taw Pharma dozę (4 tabletes po 75 mg). Vėliau rekomenduojama dozė yra viena 75 mg Clopidogrel Taw Pharma tabletė per parą, kaip aprašyta prieš tai, kartu su acetilsalicilo rūgštimi, gydymą tęsiant 3 savaites. Vėliau gydytojas skirs arba vien Clopidogrel Taw Pharma, arba vien acetilsalicilo rūgštis.

Vartokite Clopidogrel Taw Pharma tiek laiko, kiek paskyrė gydytojas.

Ką daryti pavartojus per didelę Clopidogrel Taw Pharma dozę

Dėl didesnio kraujavimo pavojaus reikia kreiptis į gydytoją arba artimiausią ligoninės skubios medicininės pagalbos tarnybą.

Pamiršus pavartoti Clopidogrel Taw Pharma

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.

Naudodami 7, 14, 28, 56, 84 tablečių pakuotes, ant lizdinės pakuotės išspausdintame kalendoriuje galite patikrinti dieną, kada paskutinį kartą vartojote Clopidogrel Taw Pharma

Nustojus vartoti Clopidogrel Taw Pharma

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

Dažniausias pranešamas Clopidogrel Taw Pharma 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 Taw Pharma ilgai kraujuojate

Jei įsipjaunate ar kitaip susižeidžiate, gali truputį ilgiau negu paprastai kraujuoti. Tai susiję su vaisto poveikiu, t.y. kraujo krešulių atsiradimo slopinimu. Nesmarkiai įsipjovus ir susižeidus, pavyzdžiui, įsipjovus skutantis, tai paprastai nekelia problemų. Tačiau jei kraujavimas Jus neramina, nedelsdami kreipkitės į gydytoją (žr. 2 skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

Kitas pastebėtas šalutinis poveikis yra:

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
Viduriavimas, pilvo skausmas, virškinimo sutrikimas ar rėmens graužimas.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):
Galvos skausmas, skrandžio opa, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, dujų kaupimasis skrandyje ar žarnyne, išbėrimai, niežėjimas, svaigulys, dilgčiojimo ar tirpimo jutimas.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):
Galvos sukimasis, padidėjusi vyrų krūtinė.

Labai reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):
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; pūslės odoje; odos alergija; burnos gleivinės uždegimas (stomatitas), kraujospūdžio sumažėjimas, sumišimas, haliucinacijos, sąnarių skausmas, raumenų skausmas, maisto skonio jutimo pokyčiai arba skonio jutimo išnykimas.

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (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.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

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 Taw Pharma

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinių plokštelių po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

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

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Clopidogrel Taw Pharma sudėtis

Veiklioji medžiaga yra klopidoogrelis. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg klopidoogrelis (hidrochlorido pavidalu).

Kitos pagalbinės medžiagos.

- Šerdis: mikrokristalinė celiuliozė, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, krospovidonas (A tipo), makrogolis 6000, hidrintas ricinų aliejus (žr. 2 skyrių „Clopidogrel Taw Pharma sudėtyje yra hidrinto ricinų aliejaus“).

- Tabletės dangalas: polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172), talkas, makrogolis 3000.

Clopidogrel Taw Pharma išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rausvos, apvalios, abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės.

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

Dėžutėje yra 7, 14, 28, 56, 84 plėvele dengtų tablečių OPA/Al/PVC-Al lizdinėse plokštelėse su kalendoriumi.

Dėžutėje yra 30 x 1 ir 50 x 1 plėvele dengtų tablečių OPA/Al/PVC-Al perforuotoje vienadozėje lizdinėje plokštelėje.

Registruotojas

Taw Pharma (Ireland) Limited

104 Lower Baggot Street

Dublin 2

Airija

Gamintojas:

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB

Tel.: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique /Belgien)

Ceská republika

Viatis CZ

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan B.V

Tel: + 31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 210 0 100 002

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 24 18

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o

Tel.: +48 22 546 64 00

France

Viатris Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viатris Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Viатris Italia S.r.l.

Tel: + 3902-61246921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA

Tel: +371 676 055 80

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viатris Slovakia s.r.o

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viатris OY

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viатris AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

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

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje
<http://www.ema.europa.eu/>.