

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel Viatris 75 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg klopidoirelio (*clopidogrelum*) (besilato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 2,5 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengtos tabletės

Plėvele dengtos tabletės yra rožinės, apvalios, abipus išgaubtos.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Antrinė aterotrombozės reiškinių profilaktika

Klopidoirelis vartojamas:

- Suaugusiems pacientams, sergantiems miokardo infarktu (praėjus kelioms dienoms, bet mažiau negu 35), išeminiu insultu (praėjus 7 dienoms, bet mažiau negu 6 mėnesiams) ar nustatyta, taip pat įsisenėjusia periferinių arterijų liga.
- Suaugusiems pacientams, kuriems yra ūminis vainikinių arterijų sindromas:
 - Nesusijęs su ST segmento pakilimu (nestabili krūtinės angina arba miokardo infarktas be Q bangos), įskaitant ligonius, kuriems po perkutaninės vainikinių kraujagyslių procedūros įstatomas stentas; šiais atvejais klopidoirelis derinamas su acetilsalicilo rūgštimi (ASR).
 - Ūminiu miokardo infarktu su ST segmento pakilimu, vartojant kartu su ASR, pacientams, kuriems atliekama perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (įskaitant pacientus, kuriems įstatomas stentas), ar konservatyviai gydomiems pacientams, kuriems tinka trombolizinė / fibrinolizinė terapija.

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 (ABCD²¹ įvertis ≥ 4) arba mažasis II (NIHSS² ≤ 3) 24 valandų laikotarpiu po PSIP ar II pasireiškimo

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*)

Aterotrombozės ir tromboembolinių reiškinių profilaktika esant prieširdžių virpėjimui

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

Daugiau duomenų pateikiama 5.1 skyriuje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

- Suaugusiems ir senyviems žmonėms

Klopidoirelio reikia vartoti po 75 mg kartą per parą.

Pacientams, kenčiantiems nuo ūminio vainikinių arterijų sindromo:

- Nesusijusio su ST tarpo pakilimu (nestabili krūtinės angina arba miokardo infarktas be Q bangos): iš pradžių reikia duoti vienkartinę 300 mg arba 600 mg prisotinimo dozę. Jaunesniems kaip 75 metų pacientams, kuriems numatyta perkutaninė vainikinių arterijų angioplastika (žr. 4.4 skyrių), galima svarstyti skirti 600 mg prisotinimo dozę. Gydytą klopidoireliu būtina tęsti vieną kartą per parą vartojant 75 mg dozę (kartu su 75 mg-325 mg acetilsalicilo rūgštimi (ASR) per parą). Kadangi nuo didesnių ASR dozių didėja kraujavimo pavojus, ASR dozė turėtų būti ne didesnė kaip 100 mg. Optimali gydymo trukmė formaliai nenustatyta. Klinikiniais tyrimais pagrįsta gydymo trukmė – iki 12 mėnesių, didžiausia nauda nustatyta vaistinio preparato vartojant tris mėnesius (žr. 5.1 skyrių).
- Miokardo infarktas su ST segmento pakilimu:
 - Konservatyviai gydomiems pacientams, kuriems tinka trombolizinė / fibrinolizinė terapija: pradedant 300 mg prisotinimo doze, skiriama 75 mg klopidoirelio dozė vieną kartą per parą, kartu skiriant ASR ir trombolitikų, arba tik ASR. Konservatyviai gydomiems vyresniems kaip 75 metų pacientams klopidoirelis paskiriamas be prisotinimo dozės. Sudėtinis gydymas turi būti pradėtas kaip galima anksčiau prasidėjus simptomams ir tęstis ne mažiau kaip keturias savaites. Sudėtinio gydymo klopidoireliu ir ASR nauda gydant ilgiau nei keturias savaites šiuo atveju 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 klopidoireliu 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 klopidoireliu 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 reiškinių 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 klopidoirelio dozę ir po to kartą per parą vartoti 75 mg klopidoirelio dozę ir ASR (75–100 mg kartą per parą). Gydymą klopidoireliu ir ASR būtina pradėti per 24 valandas nuo reiškinių pradžios ir tęsti 21 dieną, po to gydymas tęsiamas vienu antitrombocitiniu vaistiniu preparatu.

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

Praleidus dozę:

- Jei praėjo mažiau nei 12 valandų nuo nustatyto vaistinio preparato 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 klopido­grelis 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).

- Vaikams
Klopido­grelio vaikams negalima vartoti dėl su veiksmingumu susijusių priežasčių (žr. 5.1 skyrių).
- Inkstų funkcijos sutrikimas
Pacientų su sutrikusia inkstų veikla gydymo patirties yra nedaug (žr. 4.4 skyrių).
- Kepenų funkcijos sutrikimas
Pacientų, sergančių vidutinio sunkumo kepenų liga, kuri gali sąlygoti kraujavimo diatezę, gydymo patirties yra nedaug (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną

Galima vartoti nepriklausomai nuo valgio.

4.3 Kontraindikacijos

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimas ir hematologiniai sutrikimai

Jei gydant atsiranda klinikinių kraujavimo simptomų, reikia nedelsiant nustatyti kraujo ląstelių kiekį ir/arba atlikti kitus reikiamus tyrimus, nes vaistinis preparatas kelia kraujavimo pavojų ir nepageidaujamas hematologines reakcijas (žr. 4.8 skyrių). Klopido­grelį, kaip ir kitus antitrombocitinius vaistinius preparatus, turi atsargiai vartoti pacientai, kuriems gali būti padidėjęs

kraujavimo pavojus po traumos, operacijos arba dėl kitokios pataloginės būklės, taip pat pacientai, gydomi ASR, heparinu, glikoproteino IIb/IIIa inhibitoriais ar nesteroidiniais vaistinėmis preparatais nuo uždegimo (NVNU), įskaitant Cox-2 inhibitorius, arba selektyviais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI), arba stipriais CYP2C19 induktoriais, arba kitais vaistinėmis preparatais, susijusiais su kraujavimo rizika, pvz., pentoksifilinu (žr. 4.5 skyrių). Dėl padidėjusios kraujavimo rizikos trigubas antitrombocitinis gydymas (klopidogrelis + ASR + dipiridamolis) antrinei insulto profilaktikai nėra rekomenduojamas pacientams, kuriuos ištinka ūminis ne kardioembolinis išeminis insultas arba PSIP (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius). Pacientai reikia atidžiai stebėti, kad būtų laiku nustatyti kraujavimo požymiai, įskaitant slaptąjį kraujavimą, ypač pirmosiomis gydymo savaitėmis ir/arba po invazinių širdies tyrimų ar operacijų. Kartu vartoti klopidogrelį ir geriamųjų antikoagulantų nerekomenduojama, nes gali sustiprėti kraujavimas (žr. 4.5 skyrių).

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

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

600 mg klopidogrelio prisotinimo 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, klopidogrelio 600 mg prisotinimo dozės skyrimas turi būti svarstomas tik gydytojui individualiai įvertinus paciento kraujavimo riziką.

Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP)

Pavartoję klopidogrelio, net ir trumpai, labai retai pacientai 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

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

Neseniai buvęs išeminis insultas

- *Įvadinis gydymas*
 - Jei pacientą ištiko mažasis II arba vidutinę ar didelę cerebravaskulinio reiškimo riziką keliantis PSIP, dvigubą antitrombocitinį gydymą (klopidogreliu 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 klopidogreliu 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 antikoaguliantais, nėra. Esant tokioms situacijoms, dvigubas antitrombocitinis gydymas nerekomenduojamas.

Cytochromas P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

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).

Kryžminės reakcijos vartojant tienopiridinų

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

Inkštų sutrikimas

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

Kepenų sutrikimas

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

Pagalbinės medžiagos

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

Šio vaisto vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

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 klopidoogreliu būtina vartoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

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

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

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

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

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

NVNU. Kliniskai tiriamiems sveikiems savanoriams, kartu vartojusiems klopidoogrelį 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 klopidoogrelį kartu vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

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

Derinimas su kitais vaistiniais preparatais.

CYP2C19 induktoriai

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

Rifampicinas yra stiprus CYP2C19 induktorius, tiek padidinantis veiklaus klopidoogrelio 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 klopidoogrelį jo veikliu metabolitu, tikėtina, kad šio fermento aktyvumą slopinančių vaistinių preparatų vartojimas gali sumažinti veiklaus klopidoogrelio metabolite

koncentraciją. Klinikinė šios sąveikos reikšmė nežinoma. Atsargumo dėlei neturėtų būti skatinama kartu vartoti stiprių ar vidutinio stiprumo CYP2C19 inhibitorių (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

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

Protonų siurblio inhibitoriai (PSI).

Vartojant omeprazolą 80 mg kartą per parą kartu su klopidoogreliu tuo pačiu metu arba su 12 valandų pertrauka tarp šių dviejų vaistinių preparatų vartojimo, sumažėja aktyvaus klopidoogrelis 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 klopidoogreliu sąveikauja panašiai.

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

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

Aktyvaus metabolito koncentracija plazmoje sumažėjo 20 % (vartojant 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 klopidoogrelį galima vartoti su pantoprazolu.

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

Sustiprinta antiretrovirusinė terapija (ART)

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

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

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

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

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

Be aprašytosios specifinės vaistinių preparatų sąveikos, klopido­grelio sąveikos tyrimų su kitais vaistiniais preparatais, dažnai vartojamais aterotrombozinei ligai gydyti, neatlikta. Tačiau klopido­grelio klinikiniuose tyrimuose dalyvavę pacientai 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 išsituštinimo. Klinikinė tokio poveikio reikšmė nežinoma. Jei yra ūminis koronarinis sindromas ir pacientui reikia tuo pat metu skirti morfino ar kitų opioidų agonistų, rekomenduojama apsvarstyti parenterinio antitrombotinio vaistinio preparato skyrimo galimybę.

Rozuvastatinas. Nustatyta, kad pacientų organizme klopido­grelio 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 kartotinais vartojama 75 mg klopido­grelio dozė.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

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

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

Žindymas

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

Vaisingumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad klopido­grelio vaisingumo neveikia.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Klopido­grelio gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

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

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

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

CURE tyrimo duomenimis per pirmąsias 7 dienas po vainikinių arterijų šuntavimo operacijų stiprių kraujavimų nepadaugėjo, kai gydymas 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 pacientu.

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 klinikiniam tyrimo stipraus kraujavimo ne į smegenis ir kraujavimo į smegenis bendrasis dažnis abiejose grupėse buvo mažas ir panašus.

ACTIVE-A klinikiniam tyrimo 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 % klopidoogrelį ir ASR vartojusių grupėje; 3,5 % placebo ir ASR vartojusių grupėje). Intrakranijinis kraujavimas buvo dažnesnis klopidoogrelį ir ASR vartojusių grupėje lyginant su placebo ir ASR grupe (atitinkamai 1,4 % ir 0,8 %). Abiejose grupėse mirtino kraujavimo (1,1 % klopidoogrelį ir ASR vartojusių grupėje ir 0,7 % placebo ir ASR grupėje) ir hemoraginio insulto (atitinkamai 0,8 % ir 0,6 %) statistiškai reikšmingo dažnių skirtumo nepastebėta.

TARDIS klinikiniam tyrimo neseniai išeminį insultą patyrę pacientai, kuriems buvo taikytas intensyvus antitrombotinis gydymas trimis vaistiniais preparatais (ASR + klopidoogrelis + dipiridamolis), labiau kraujavo ir kraujavimas buvo stipresnis, palyginti su pacientais, kurie buvo gydyti vienu klopidoogreliu arba ASR kartu su dipiridamoliu (koreguotas bendras šansų santykis (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 vaistiniam preparatui esant rinkoje, pateiktos toliau lentelėje. Jų dažnis vertintas taip: dažnos ($\geq 1/100$, $< 1/10$), nedažnos ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), retos ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), labai retos ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemų klasė	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti, dažnis nežinomas*
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija	Neutropenija, įskaitant sunkią neutropeniją	Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP) (žr. 4.4 skyrių), aplastinė anemija, pancitopenija, agranulocitozė, sunki trombocitopenija, įgyta hemofilija A, granulocitopenija, mažakraujystė
Širdies sutrikimai				Kounis sindromas (vazospastinė alerginė krūtinės angina / alerginis miokardo infarktas), pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijai į klopidoogrelį*

Organų sistemų klasė	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti, dažnis nežinomas*
Imuninės sistemos sutrikimai				Seruminė liga, anafilaktoidinės reakcijos, kryžminės padidėjusio jautrumo vaistiniam preparatui reakcijos vartojant tienopiridinų (pvz., tiklopidino, prazugrelio) (žr. 4.4 skyrių)*, insulino autoimuninis sindromas, kuris gali sukelti sunkią hipoglikemiją, ypač HLA DRA4 potipio pacientams (dažniau japonų populiacijoje)*
Psichikos sutrikimai				Haliucinacijos, sumišimas
Nervų sistemos sutrikimai		Kraujavimas į kaukolės ertmę (kai kurie atvejai buvo mirtini), galvos skausmas, parestezija, svaigulys		Skonio jutimo sutrikimai, ageuzija
Akių sutrikimai		Kraujavimas akyse (junginėje, akies obuolyje, tinklainėje)		
Ausų ir labirintų sutrikimai			Galvos sukimasis	
Kraujagyslių sutrikimai	Hematoma			Sunkus kraujavimas, kraujavimas iš operacinės žaizdos, vaskulitas, hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kraujavimas iš nosies			Kraujavimas kvėpavimo sistemoje (kraujas skrepliuose, kraujavimas plaučiuose), bronchų spazmas, intersticinis pneumonitas, eozinofilinė pneumonija
Virškinimo trakto sutrikimai	Kraujavimas virškinimo trakte, viduriavimas, pilvo skausmas, dispepsija	Skrandžio opa ir dvylikapirštės žarnos opa, gastritas, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, vidurių pūtimas	Kraujavimas retroperitoniniame tarpe	Kraujavimas virškinimo trakte ir retroperitoniniame tarpe (kai kuriais atvejais pasibaigęs mirtimi), pankreatitas, kolitas (įskaitant opinį ar limfocitinį kolitą), stomatitas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				Ūmus kepenų funkcijos nepakankamumas, hepatitas, nenormalūs kepenų veiklos tyrimų rezultatai.

Organų sistemų klasė	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti, dažnis nežinomas*
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Kraujosruvos	Išbėrimas, niežulys, kraujavimas odoje (purpura)		Pūslinis dermatitas (toksinė epidermio nekrolizė, Stevens Johnson sindromas, daugiaformė eritema, ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė), angioedema, vaistinių preparatų sukeltas padidėjusio jautrumo sindromas, vaistinių preparatų sukeltas išbėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (<i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS</i>), eritematozinis išbėrimas arba eksfoliacija, dilgėlinė, egzema, paprastoji kerpligė
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai			Ginekomastija	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				Kraujavimas į skeletą ar raumenis (hemartrozė), artritas, sąnarių skausmas, raumenų skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Hematurija		Glomerulonefritas, padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Kraujavimas dūrio vietoje			Karščiavimas
Tyrimai		Pailgėjęs kraujavimo laikas, sumažėjęs neutrofilų skaičius, sumažėjęs trombocitų skaičius		

* Informacija, susijusi su klopido greliu, kurios dažnis „nežinomas“.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą 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: trombocitų agregacijos inhibitoriai, išskyrus hepariną. ATC kodas: B01AC-04.

Veikimo mechanizmas

Klopidogrelis yra vaistinio preparato pirmtakas, kurio vienas iš metabolitų slopina trombocitų agregaciją. Klopidogrelis CYP450 fermento pagalba verčiamas veikliu jo metabolitu, kuris slopina trombocitų agregaciją. Klopidogrelis 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 atspalaidavusiu ADP, klopidogrelis slopina ir kitų agonistų sukiamą trombocitų agregaciją.

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

Farmakodinaminis poveikis

75 mg klopidogrelis paros dozė labai slopina ADP sukiamą trombocitų agregaciją jau pirmąją parą. Jį vartojant kartotinais 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

Klopidogrelis saugumas ir veiksmingumas buvo vertintas 7 dvigubai koduotų klinikinių tyrimų metu, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 100 000 pacientų: CAPRIE tyrimas, kuriuo palyginti klopidogrelis ir ASR, ir CURE, CLARITY COMMIT, CHANCE, POINT ir ACTIVE-A tyrimai, kuriais palyginti klopidogrelis ir placebo, abu vaistinius preparatus skiriant kartu su ASR ir kitu standartiniu gydymu.

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

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

Klopidogrelis reikšmingai mažino naujų išeminių reiškinių (miokardo infarkto, išeminio insulto ir mirčių nuo kraujagyslių ligų) dažnumą, lyginant su ASR. Atliekant analizę paaiškėjo, kad klopidogreliu gydytiems pacientams buvo 939, o ASR gydytiems pacientams – 1 020 reiškinių (santykinis rizikos sumažėjimas (SRS) 8,7 % [95 % PI: 0,2-16,4]; p=0,045); tai reiškia, kad iš 1 000 pacientų, gydytų dvejus metus, papildomai 10 pacientų (PI : 0-20) buvo apsaugoti nuo naujo išeminio reiškinių. Bendrojo mirtingumo, kaip antrinio kriterijaus, analizės duomenimis, reikšmingo skirtumo tarp klopidogrelis 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 pacientams, 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]). Pacientų, kuriuos neseniai buvo ištikęs miokardo infarktas, gydymas klopidogreliu buvo ne toks veiksmingas kaip ASR, bet skirtumas statistiškai nereikšmingas (SRS = -4,0 %, PI nuo -22,5 iki 11,7 [p=0,639]). Be to, pogrupių pagal amžių analizė parodė, kad teigiamas klopidogrelis poveikis vyresniems kaip 75 metų pacientams buvo mažesnis negu 75 metų ir jaunesniems pacientams.

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

Ūminis vainikinių arterijų sindromas

CURE tyrimas apėmė 12 562 pacientus, kuriems buvo nesusijęs su ST tarpo pakilimu ūminis vainikinių arterijų sindromas (nestabili krūtinės angina arba miokardo infarktas, nesusijęs su Q banga) ir nuo paskutinio krūtinės skausmo priepuolio ar išemijos simptomų pradžios nebuvo praėjusios 24 valandos. Pacientams turėjo būti EKG pokyčių, rodančių naują išemiją, arba bent dukart padidėjęs, palyginti su viršutine normos riba, širdies fermentų ar troponino I arba T kiekis. Randomizuoti pacientai buvo gydomi klopido greliu (prisotinimo 300 mg doze, paskui po 75 mg per parą) ir ASR (75-325 mg kartą per parą) (6 259 pacientai) arba placebo ir ASR (6 303 pacientai) kartu su įprastiniais vaistinėmis preparatais. Gydymo trukmė – iki vienerių metų. Atliekant CURE tyrimą 823 pacientai (6,6 %) taip pat buvo gydomi GPIIb/IIIa receptorių antagonistais. Heparinai gydyti daugiau kaip 90 % pacientų; šis gydymas reikšmingai nekeitė santykinio kraujavimų dažnumo, būdingo klopido greliu ir placebo gydytų pacientų grupėms.

Klopido greliu 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 klopido greliu gydytiems pacientams sumažėjo 20 % (95 % PI 10-28 %, $p = 0,00009$) (santykinė rizika sumažėjo 17 %, kai pacientai buvo gydomi konservatyviai, 29 % – kai buvo atliekama perkutaniinė transliuminė vainikinė angioplastika (PTCA) su stentu ar be jo, ir 10 % – kai buvo atliekama vainikinių arterijų šuntavimo operacija (CABG)). Per 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 ir 9-12 tyrimo mėnesius naujų širdies ir kraujagyslių reiškinių (pagrindinės vertinamosios baigties) buvo išvengta, t. y. santykinė rizika sumažėjo atitinkamai 22 % (PI: 8,6-33,4), 32 % (PI: 12,8-46,4), 4 % (PI: -26,9-26,7), 6 % (PI: -33,5-34,3) ir 14 % (PI: -31,6-44,2). Taigi po 3 mėnesių palankus gydymo klopido greliu ir ASR pageidaujami pokyčiai toliau nedidėjo, o kraujavimų pavojus liko (žr. 4.4 skyrių).

CURE tyrimo duomenimis, klopido grelio vartojimas sumažino poreikį gydyti trombolizininiais vaistinėmis preparatais (SRS = 43,3 %, PI: 24,3-57,5 %) ir GPIIb/IIIa inhibitoriais (SRS = 18,2 %, PI: 6,5-28,3 %). Pacientai, kuriems nustatyta kompleksinė pagrindinė vertinamoji baigtis (KV mirtis, MI, insultas arba gydymui atspari išemija), klopido greliu gydytų grupėje buvo 1 035 (16,5 %), o placebo gydytų grupėje – 1 187 (18,8 %); santykinė rizika klopido greliu gydytiems pacientams sumažėjo 14 % (95 % PI 6-21 %, $p = 0,0005$). Ši nauda daugiausia priklausė nuo statistiškai reikšmingo MI atvejų sumažėjimo [287 atvejai (4,6 %) klopido greliu gydytų pacientų grupėje ir 363 atvejai (5,8 %) placebo gydytų pacientų grupėje]. Įtakos pakartotinės hospitalizacijos dėl nestabilios krūtinės anginos dažnumui nepastebėta.

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

Klopido grelio nauda nepriklausė nuo kito neatidėliotino ar ilgalaikio širdies ir kraujagyslių ligos gydymo (pvz., heparino arba MMMH, GPIIb/IIIa antagonistų, lipidų koncentraciją mažinančių vaistinių preparatų, beta adrenoblokatorių, AKF inhibitorių). Klopido grelio 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 su ST segmento pakilimu (STEMI), buvo vertintas 2 randomizuotuose, placebo kontroliuojamuose, dvigubai koduotuose klinikiniuose tyrimuose CLARITY, perspektyvinėje CLARITY pogrupio analizėje (CLARITY PCI) ir COMMIT.

Į CLARITY tyrimą buvo įtraukti 3 491 pacientas, kuriems nuo MI su ST pakilimu pradžios buvo praėję ne daugiau kaip 12 valandų ir kuriems buvo planuojama skirti gydymą trombolize. Pacientai gavo klopidogrelį (300 mg prisotinimo dozė, po to 75 mg dozė vieną kartą per parą, $n = 1\,752$) arba placebo ($n = 1\,739$), kartu su abiem vaistiniais preparatais skiriant ASR (nuo 150 iki 325 mg prisotinimo dozė, po to nuo 75 iki 162 mg dozė per parą), fibrinolizinį preparatą ir, kai tiko, hepariną. Pacientai buvo stebimi 30 dienų. Pirminis tyrimo tikslas (pagrindinė vertinamoji baigtis) buvo arba angiogramoje prieš išmetimą matomas infarktą sukėlusios užsikimšusios arterijos vaizdas, arba mirties, arba prieš vainikinių arterijų angiografiją pasikartojusio MI atvejis. Pacientams, kurie nepergyveno angiografijos, pirminis tyrimo tikslas buvo mirtis arba iki aštuntosios dienos ar iki išrašymo iš ligoninės pasikartojęs MI. 19,7 % pacientų populiacijos buvo moterys, 29,2 % – 65 metų ir vyresni tiriamieji. 99,7 % pacientų gavo fibrinolitikų (fibrinui specifinius 68,7 %, fibrinui nespecifinius 31,1 %), 89,5 % – hepariną, 78,7 % – betablokatorių, 54,7 % – AKF inhibitorių ir 63 % – statinų.

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

CLARITY PCI pogrupio analizė apėmė 1 863 STEMI ištiktus pacientus, kuriems buvo atliekama PVAI. Pacientams, kuriems buvo skiriama klopidogrelio 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 klopidogreliu, palyginti su 6,2 % skiriant placebo, šansų santykis (ŠS): 0,54; 95 % PI: 0,35–0,85; $p = 0,008$). Pacientams, kuriems buvo skiriama klopidogrelio 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 klopidogreliu, 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 klopidogreliu, palyginti su 1,9 % skiriant placebo, $p > 0,99$). Šios analizės duomenys paremia ankstyvą klopidogrelio prisotinimo dozės vartojimą esant STEMI ir rutininio parengtinio gydymo klopidogreliu strategiją pacientams, kuriems atliekama PVAI.

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

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

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

CURRENT-OASIS-7 (klopidogrelis 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 (ŪVAS) 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) klopidogrelis 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 ŪVAS, buvo atlikta vainikinių arterijų angiografija ir 17 263 buvo atlikta PVAI. Įvertinus 17 263 pacientus, kuriems buvo atlikta PVAI, nustatyta, kad dviguba klopidogrelis 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 klopidogrelis 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 klopidogrelis 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 klopidogrelis PD atliekant skubią PVAI dėl STEMI. Pacientai prieš PVAI vartojo arba klopidogrelis 600 mg PD (n = 103), arba klopidogrelis 300 mg PD (n = 98), po to nuo dienos po PVAI iki 1 metų buvo skiriama vartoti 75 mg per parą. Pacientams, kurie vartojo klopidogrelis 600 mg PD, palyginti su vartojusiais 300 mg PD, reikšmingai sumažėjo infarkto dydis. Vartojant 600 mg PD, rečiau nustatyta <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 ligoninės metu ($52,1 \pm 9,5$ %, palyginti su $48,8 \pm 11,3$ %, 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 klopidogrelis 600 mg PD greičiau ir stipriau slopina trombocitų aktyvinimą. 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 ligoninės. 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 klopidoogreliu po PVAI

CREDO (klopidoogrelis 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 klopidoogreliu naudą po PVAI. 2 116 pacientų buvo priskirti atsitiktinėms imtims ir vartojo 300 mg klopidoogrelio 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 klopidoogrelio per parą iki 28-osios dienos. Nuo 29-osios dienos 12 mėnesių laikotarpiu klopidoogrelio grupės pacientai vartojo 75 mg klopidoogrelio 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 klopidoogrelio 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 klopidoogrelio, palyginti su 6,7 % vartojant placebo, p = 0,07) ar nestipraus kraujavimo (5,3 % vartojant klopidoogrelio, palyginti su 5,6 % vartojant placebo, p = 0,84) dažnio padidėjimo po 1 metų nustatyta nebuvo. Svarbus šio tyrimo rezultatas buvo tai, kad klopidoogrelio ir ASR vartojimo tęsimas bent 1 metus statistiškai ir kliniškai reikšmingai sumažina didžiųjų trombozės reiškinų 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.

Stipresnių P2Y₁₂ inhibitorių, tikagreloro ir prasugrelolio teikiama nauda jų pagrindiniuose tyrimuose yra susijusi su pasikartojančių išeminių įvykių (įskaitant ūminę ir poūmę stentų trombozę (ST), miokardo infarktą (MI) ir skubią revaskuliarizaciją) reikšmingu sumažėjimu. Nors nauda išemijai buvo nuolatinė pirmaisiais metais, didesnis išemijų pasikartojimų po ACS sumažėjimas buvo stebėtas pirmosiomis dienomis po gydymo pradėjimo. Priešingai, *post-hoc* analizės rodo statistiškai reikšmingą kraujavimo rizikos padidėjimą, kai vartojami stipresni P2Y₁₂ inhibitoriai, kas įvyksta daugiausiai palaikomosios fazės metu, po pirmojo mėnesio po ACS. TOPIC ir TROPICAL-ACS buvo sumodeliuoti, kad būtų iširta, kaip sumažinti kraujavimo įvykius išsaugant veiksmingumą.

TOPIC (*Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome (Trombocitų slopino laiko nustatymas po ūminio koronarinio sindromo)*)

Į šį tyrėjų 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 klopidoogrelis derinį (susilpnintas dvigubas antitrombocitinis gydymas (DATG)) arba tęsė tokį patį gydymą (nekeistas DATG). Iš viso buvo 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 nestabilia krūtinės angina (sumažinta DAPT (n=322); nepakeista DAPT (n=323)). 316 pacientų (98,1 %) sumažintoje DAPT grupėje ir 318 pacientų (98,5 %) nepakeisto DAPT grupėje buvo stebimi vienerius metus. Stebėjimi mediana abejose grupėse buvo 359 dienos. Tiriamų kohortų charakteristikos 2 grupėse buvo panašios.

Pirminis vertinimo kriterijus, kardiovaskulinės mirties, insulto, ūminės revaskuliarizacijos ir BARC (Kraujavimo akademinių tyrimų konsorciumas) kraujavimas ≥ 2 per 1 metus po ACS derinys, įvyko 43 pacientams (13,4 %) sumažinto DAPT grupėje ir 85 pacientams (26,3 %) nekeisto DAPT grupėje ($p < 0,01$). Šis statistiškai reikšmingas skirtumas daugiausiai buvo gautas dėl mažesnio kraujavimų įvykių skaičiaus, be išeminių vertinimo kriterijų skirtumo ($p = 0,36$), o BARC ≥ 2 kraujavimas įvyko rečiau sumažinto DAPT grupėje (4,0 %), palyginus su 14,9 % nepakeisto DAPT grupėje ($p < 0,01$). Kraujavimo įvykiai apibūdinami kaip visi BARC, įvykę 30 pacientų (9,3 %) sumažinto DAPT grupėje ir 76 pacientams (23,5 %) nepakeisto DAPT grupėje ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes* (Reakcijos į trombocitų slopinimą taikant ilgalaikį antiagregacinį gydymą ūminių koronarinių sindromų atvejais tyrimas))

Į šį atsitiktinių imčių, atvirą tyrimą įtraukta 2610 teigiamo žymens ACS pacientai po sėkmingos PKI. Pacientai buvo atsitiktinai atrinkti, kad gautų arba 5 arba 10 mg/d prasugrelis (0-14 dienos) (n=1306), arba 5 arba 10 mg/d prasugrelis (0-7 dienos), tada gydymas sušvelninamas iki 75 mg/d klopidoogrelis (8-14 diena) (n=1304) derinyje su ASA (< 100 mg/d). 14 dieną buvo atliekamas trombocitų funkcijos tyrimas (PFT). Tik prasugrelį vartojantys pacientai toliau tęsė gydymą prasugreliu 11,5 mėnesio.

Sušvelninto gydymo pacientams buvo atliekamas aukšto trombocitų reaktyvumo (HPR) tyrimas. Jeigu HPR ≥ 46 vienetams, pacientams buvo sugrąžinamas gydymas 5 arba 10 mg/d prasugrelis 11,5 mėnesio; jeigu HPR < 46 vienetų, pacientai toliau vartojo 75 mg/d klopidoogrelis 11,5 mėnesio. Todėl valdomo sumažinimo grupėje buvo arba prasugrelį (40 %), arba klopidoogrelį (60 %) vartojantys pacientai. Visi pacientai toliau vartojo aspiriną ir buvo sekami vienerius metus.

Pirminis vertinimo kriterijus (KV mirties, MI, insult ir ≥ 2 BARC kraujavimo balo 12 mėnesių derinys) atitiko, bet be pranašumo. Devyniasdešimt penkiems pacientams (7 %) valdomo sumažinimo grupėje ir 118 pacientų (9 %) kontrolės grupėje (p nepranašumas = 0,0004) pasireiškė įvykis. Valdomas sumažinimas nesukėlė sudėtinės rizikos išeminių įvykių padidėjimo (2,5 % sumažinimo grupėje, palyginus su 3,2 % kontrolinėje grupėje; nepranašumo $p = 0,0115$), nei pagrindinio antrinio vertinimo kriterijaus – ≥ 2 BARC kraujavimo – (5 %) sumažinto gydymo grupėje, palyginus su 6 % kontrolinėje grupėje ($p = 0,23$)). Visų kraujavimo įvykių (1 – 5 BARC klasė) suminis dažnis buvo 9 % (114 įvykių) valdomo sumažinimo grupėje, palyginus su 11 % (137 įvykiai) kontrolinėje grupėje ($p = 0,14$).

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

DATG (vartojant klopidoogrelis 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 (Klopidoogrelis 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 klopidoogrelis–

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 pasireiškus 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 reiškinių ir didžiojo kraujavimo pasiskirstymas laiko atžvilgiu pagal paskirtą gydymą CHANCE ir POINT tyrimų metu

CHANCE ir POINT baigtys	Skirtas gydymas	Reiškinių skaičius			
		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 – klopidoogrelis

Prieširdžių virpėjimas

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

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

ACTIVE-A (n=7 554) buvo multicentrinis, randomizuotas, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kurio metu buvo lyginama 75 mg klopidoogrelis paros dozė vartojama kartu su ASR (n=3 772) ir placebo vartojamas kartu su ASR (n=3 782). Rekomenduojama ASR dozė buvo nuo 75 mg iki 100 mg per parą. Pacientai buvo gydomi iki 5 metų.

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

Svarbiausi neįtraukimo kriterijai buvo 6 ankstesnių mėnesių laikotarpiu dokumentuota pepsinė opa, buvęs kraujavimas į smegenis, reikšminga trombocitopenija (trombocitų kiekis < 50 x 10⁹/l), būtinybė vartoti klopidoogrelis ar geriamųjų antikoagulantų (GA) bei bet kurios iš dviejų medžiagų netoleravimas.

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

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

Pacientų, kuriems pasireiškė pagrindinė vertinamoji baigtis (vertintas laikas iki pirmojo insulto, MI, sisteminio su CNS nesusijusio embolinio reiškinių atsiradimo ar mirties nuo kraujagyslinio sutrikimo) skaičius buvo 832 (22,1 %) klopidoireliu ir ASR gydytų pacientų grupėje bei 924 (24,4 %) placebo ir ASR vartojusių pacientų grupėje (santykinės rizikos sumažėjimas 11,1 %; 95 % PI 2,4 %-19,1 %; $p=0,013$), skirtumą labiausiai lėmė labai sumažėjęs insulto pasireiškimo dažnis. Insultas ištiko 296 (7,8 %) klopidoirelio ir ASR vartojusius pacientus bei 408 (10,8 %) placebo ir ASR vartojusius pacientus (santykinės rizikos sumažėjimas 28,4 %; 95 % PI 16,8 % - 38,3 %; $p=0,00001$).

Vaikų populiacija

Dozės didinimo tyrimo, kuriame dalyvavo 86 ne vyresni kaip 24 mėnesių naujagimiai ir kūdikiai, kuriems buvo trombozės rizika (PICOLO), metu vertintos iš eilės vartojamos 0,01, 0,1 ir 0,2 mg/kg kūno svorio dozių poveikis naujagimiams ir vaikams bei 0,15 mg/kg kūno svorio dozės poveikis tik naujagimiams. Vartojant 0,2 mg/kg kūno svorio dozę, vidutinis procentinis slopinimas buvo 49,3 % (5 μ m ADP sukeltos trombocitų agregacijos), poveikis buvo panašus į pasireiškiantį suaugusiems žmonėms, vartojantiems 75 mg Clopidogrel Viatris 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 klopidoirelio 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 %] klopidoirelio vartojusių pacientų grupėje ir 90 [20,5 %] placebo vartojusiųjų pacientų grupėje) (žr. 4.2 skyrių). Kraujavimas buvo reakcija, apie kurią dažniausiai pranešta ir klopidoirelio, ir placebo vartojusių pacientų 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, klopidoirelio vartojo iki 18 mėnesių amžiaus. Jokių naujų su saugumu susijusių problemų šiuo ilgalaikio stebėjimo laikotarpiu neiškilo.

CLARINET ir PICOLO tyrimų metu vartotas paruoštas klopidoirelio tirpalas. Santykinio biologinio prieinamumo tyrimų su suaugusiais žmonėmis metu vartojant paruošto klopidoirelio 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 klopidoirelis greitai absorbuojamas. Didžiausia nepakitusio klopidoirelio 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

Klopidoirelis 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, junginasis *in vitro* neprisotinamas.

Biotransformacija

Klopidoirelis intensyviai metabolizuojamas kepenyse. *In vitro* ir *in vivo* klopidoirelis 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 klopidoirelis verčiamas į tarpinį metabolitą 2-okso-klopidoirelį. Toliau vyksta tarpinio metabolito 2-okso-klopidoirelio metabolizmas ir susidaro

veiklusis klopido grelio metabolitas – tiolio darinys. Veiklusis metabolitas susidaro daugiausia veikiant CYP2C19 ir prisidedant keliems kitiems CYP fermentams, įskaitant CYP1A2, CYP2B6 ir CYP3A4. Veiklusis tiolio metabolitas (išskirtas *in vitro*) greitai ir negrįžtamai jungiasi prie trombocitų receptorių, todėl slopina jų agregaciją.

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

Eliminacija

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

Farmakogenetika

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

Dėl CYP2C19*1 alelio metabolizmas yra visiškai normalus, tuo tarpu dėl CYP2C19*2 ir CYP2C19*3 alelių jis būna sutrikęs. CYP2C19*2 ir CYP2C19*3 aleliai sudaro daugumą visų sutrikusios funkcijos alelių europidams (85 %) ir azijiečiams (99 %), kurių metabolizmas būna menkas. Kiti aleliai, įskaitant CYP2C19*4, *5, *6, *7 ir *8, kurie yra susiję su metabolizmo nebuvimu ar susilpnėjimu, yra retesni. Pacientas su menku metabolizmu turės du netekusius funkcijos alelius, kurie apibūdinti aukščiau. Paskelbti CYP2C19 genotipų, lemiančių sutrikusį metabolizmą, dažniai yra vidutiniškai 2 % europidų, 4 % negridų ir 14 % kinų. Tyrimais galima nustatyti paciento CYP2C19 genotipą.

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

Remiantis anksčiau minėtais rezultatais, 6 tyrimų metu 335 klopido greliu 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 klopido greliu gydytų pacientų klinicinei baigčiai įvertinta nebuvo. Buvo atliktos retrospektyvinės analizės, tačiau siekiant įvertinti šį poveikį tik tiems klopido greliu gydytiems pacientams, kuriems buvo gauti genotipavimo rezultatai: CURE (n=2 721), CHARISMA (n=2 428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1 477) ir ACTIVE-A (n=601), taip pat daugelis paskelbtų kohortinių tyrimų.

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

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

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

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

Ypatingosios populiacijos

Veiklaus klopido grelio metabolito farmakokinetika specialiosioms populiacijoms nėra žinoma

Inkstų veiklos sutrikimai

Kartotinai vartojant po 75 mg klopido grelio 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 klopido grelio per parą. Be to, visi pacientai vaistinį preparatą toleruoja gerai.

Kepenų veiklos sutrikimai

Kartotinai vartojant po 75 mg klopido grelio 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 vaistinį preparatą metabolizuojantiems kepenų fermentams. Žmonėms, vartojusiems gydymą klopido grelio doze, jokio poveikio metabolizuojantiems kepenų fermentams nepastebėta.

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

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

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Branduolys:

Hidroksipropilceliuliozė (E463)
Manitolis (E421)
Krospovidonas (A tipo)
Citrinų rūgštis monohidratas
Makrogolis 6 000
Mikrokristalinė celiuliozė
Stearino rūgštis
Natrio stearilfumaratas

Plėvelė:

Hipromeliozė (E464)
Laktozė monohidratas
Triacetinas (E1518)
Titano dioksidas (E171)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Balto PVC/PE/PVDC ir aliuminio folijos lizdinės plokštelės.

7, 14, 28, 30, 30x1 (dalomoji plokštelė), 50, 50x1 (dalomoji plokštelė), 56, 84, 90 ar 100 plėvele dengtų tablečių pakuotės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/568/001 dėžutės, kuriose yra 7 plėvele dengtos tabletės PVC/PE/PVDC/aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

EU/1/09/568/002 dėžutės, kuriose yra 14 plėvele dengtų tablečių PVC/PE/PVDC/aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

EU/1/09/568/003 dėžutės, kuriose yra 28 plėvele dengtos tabletės PVC/PE/PVDC/aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

EU/1/09/568/004 dėžutės, kuriose yra 30 plėvele dengtų tablečių PVC/PE/PVDC/aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

EU/1/09/568/005 dėžutės, kuriose yra 50 plėvele dengtų tablečių PVC/PE/PVDC/aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

EU/1/09/568/006 dėžutės, kuriose yra 56 plėvele dengtos tabletės PVC/PE/PVDC/aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

EU/1/09/568/007 dėžutės, kuriose yra 84 plėvele dengtos tabletės PVC/PE/PVDC/aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

EU/1/09/568/008 dėžutės, kuriose yra 90 plėvele dengtų tablečių PVC/PE/PVDC/aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

EU/1/09/568/009 dėžutės, kuriose yra 100 plėvele dengtų tablečių PVC/PE/PVDC/aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

EU/1/09/568/019 dėžutės, kuriose yra 30 x 1 plėvele dengtų tablečių PVC/PE/PVDC/aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

EU/1/09/568/020 dėžutės, kuriose yra 50 x 1 plėvele dengtų tablečių PVC/PE/PVDC/aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2009 m. spalio 16 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2014 m. rugsėjo 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<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 REGISTRUOTOJUI**
- 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

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Graikija

Pharmathen International S.A
Industrial Park Sapes
Rodopi Prefecture, Block No 5
Rodopi 69300
Graikija

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 (PASP)

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato PASP teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), 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 PAKUOTĖS

PVC/PE/PVDC/ALUMINIO FOLIJOS LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel Viatris 75 mg plėvele dengtos tabletės
clopidogrelum

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

7 plėvele dengtos tabletės
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
50 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
84 plėvele dengtos tabletės
90 plėvele dengtų tablečių
100 plėvele dengtų tablečių
30 x 1 plėvele dengtų tablečių
50 x 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25°C temperatūroje

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/568/001-009
EU/1/09/568/019-020

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Clopidogrel Viartis 75 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC: {numeris}

SN: {numeris}

NN: {numeris}

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

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel Viatris 75 mg plėvele dengtos tabletės
clopidogrelum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Viatris Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Clopidogrel Viatris 75 mg plėvele dengtos tabletės klopidogrelis (*clopidogrelum*)

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

1. Kas yra Clopidogrel Viatris ir kam jis vartojamas

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

Clopidogrel Viatris 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 Viatris jums paskirtas dėl to, kad nesusidarytų kraujo krešulių ir sumažėtų minėtų sunkių reiškinių pavojus, nes

- Jūsų arterijos sukietėjusios (tai vadinama ateroskleroze) ir;
- Jums anksčiau buvo širdies priepuolis, insultas ar sergate periferinių kraujagyslių liga;
- Jums jau buvo stiprus krūtinės skausmas, vadinamas nestabilia krūtinės angina, arba miokardo infarktas. Gydydamas tokią būklę, gydytojas į užsikisusią ar susiaurėjusią arteriją gali įstatyti stentą, kad būtų atkurta veiksminga kraujotaka. Gydytojas Jums galėjo skirti ir acetilsalicilo rūgšties (ji yra daugelio vaistų nuo skausmo, karščiavimo ir mažinančių kraujo krešėjimą vaistų sudedamoji dalis);
- 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 pradedant per pirmąsias 24 valandas;
- Jums būna nereguliarus širdies plakimas, būklė, vadinama prieširdžių virpėjimu ir Jūs negalite gerti vaistų, vadinamų geriamųjų antikoagulantų (vitamino K antagonistų), kurie apsaugo nuo krešulių susidarymo ir neleidžia didėti jau susidariusiems krešuliams. Jums buvo pasakyta, kad šiai būklei gydyti geriamieji antikoagulantai yra veiksmingesni nei acetilsalicilo rūgštis ar jos derinimas su kartu su Clopidogrel Viatris. Jei Jūs negalite vartoti geriamųjų antikoagulantų ir nėra kraujavimo pavojaus, gydytojas Jums paskyrė Clopidogrel Viatris ir acetilsalicilo rūgštį.

2. Kas žinotina prieš vartojant Clopidogrel Viatris

Clopidogrel Viatris vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) klopidoireliui arba bet kuriai šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate liga, kuri sukelia kraujavimą, pavyzdžiui, skrandžio opa ar kraujavimas į smegenis;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga.

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

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

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

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

Kol vartojate Clopidogrel Viatris:

- 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 kraujo tyrimus.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima duoti vaikams, nes jis bus neveiksmingas.

Kiti vaistai ir Clopidogrel Viatris

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

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

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei vartojate:

- vaistų, galinčių didinti kraujavimo riziką, pvz.:
 - o geriamųjų antikoagulantų, kraujo krešėjimą mažinančių vaistų
 - o nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, paprastai vartojamų gydyti raumenų ar sąnarių uždegimines ir (arba) skausmingas būkles;
 - o hepariną ar bet kokią kitą švirkščiamą kraujo krešėjimą mažinantį vaistą;
 - o tiklopidino ar 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;
- moklobemido, vartojamo depresijai gydyti.
- repaglinido, vaisto vartojamo cukriniam diabetui gydyti;
- paklitakselio, vaisto vartojamo vėžiui gydyti.
- opioidus: gydymo klopidoGRELIU laikotarpiu gydytoją apie tai būtina informuoti prieš skiriant bet kokių opioidų (jų vartojama stipriam skausmui malšinti);
- rozuvastatino (jo vartojama cholesterolio kiekiui mažinti).

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

Clopidogrel Viatris vartojimas su maistu ir gėrimais

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

Jei vartojate šį vaistą, nežindykite.

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

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Clopidogrel Viatris neturėtų veikti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Clopidogrel Viatris sudėtyje yra laktozės

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

Clopidogrel Viatris sudėtyje yra natrio

Šio vaisto vienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Clopidogrel Viatris

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

Rekomenduojama dozė, įskaitant pacientus, sergančius liga, vadinama prieširdžių virpėjimu (neritmiškas širdies plakimas), yra viena 75 mg Clopidogrel Viatris tabletė per parą, vartojama per burną valgio metu ar nevalgius tuo pačiu metu kiekvieną dieną.

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 Viatris tabletė per parą kaip aprašyta aukščiau.

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 Viatris dozę (4 tabletes po 75 mg). Vėliau rekomenduojama dozė yra viena 75 mg Clopidogrel Viatris tabletė per parą, kaip aprašyta prieš tai, kartu su acetilsalicilo rūgštimi, gydymą tęsiant 3 savaites. Vėliau gydytojas skirs arba vien Clopidogrel Viatris, arba vien acetilsalicilo rūgštis.

Vartokite Clopidogrel Viatris tiek laiko, kiek paskyrė gydytojas.

Pavartojus per didelę Clopidogrel Viatris dozę

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

Pamiršus pavartoti Clopidogrel Viatris

Jei pamiršote išgerti Clopidogrel Viatris, bet prisiminėte ne vėliau kaip po 12 valandų nuo įprastinio vartojimo laiko, iškart išgerkite praleistą dozę, o kitą gerkite įprastu laiku.

Jei prisiminėte vėliau negu po 12 valandų, toliau vartokite po vieną dozę įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nustojus vartoti Clopidogrel Viatris

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 Clopidogrel Viatris 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 Viatris ilgai kraujuojate

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

Kitas šalutinis poveikis, pastebėtas vartojant Clopidogrel Viatris:

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, padidėję krūtys vyrams.

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 skausmas (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 sumažėjusio cukraus kiekio
kraujyje simptomai.

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

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba
vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta](#)
[nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau
informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Clopidogrel Viatris

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Laikykite žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Pastebėjus bet kokių matomų gedimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Clopidogrel Viatris sudėtis

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

Pagalbinės medžiagos (žr. 2 skyrių „Clopidogrel Viatris sudėtyje yra laktozės“):

- Tabletės branduolys: hidroksipropilceliuliozė (E463), manitolis (E421), krospovidonas (A tipo), citrinų rūgštis monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, makrogolis 6 000, stearino rūgštis, natrio stearilfumaratas.
- Tabletės plėvelė: laktozė monohidratas (pieno cukrus), hipromeliozė (E464), triacetinas (E1518), raudonasis geležies oksidas (E172) ir titano dioksidas (E171).

Clopidogrel Viatris išvaizda ir kiekis pakuotėje

Clopidogrel Viatris plėvele dengtos tabletės yra rožinės, apvalios, abipus išgaubtos.

Jos tiekiamos:

- PVC/PE/PVDC ir aliuminio folijos lizdinės plokštelės, kurios supakuotos į kartonines dėžutes po 7, 14, 28, 30, 30 x 1 (dalomoji plokštelė), 50, 50 x 1 (dalomoji plokštelė), 56, 84, 90 arba 100 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojai:

Registruotojas:

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

Gamintojai:

Pharmathen S.A.,
6 Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Graikija

Pharmathen International S.A
Industrial Park Sapes
Rodopi Prefecture, Block No 5
Rodopi 69300
Graikija

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

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatriis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 210 0 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0)2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA

Tel: +371 676 055 80

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatriis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z.o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis 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 m.-{mėnesio} mėn.}>

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>