

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg klopidogrelio (besilato pavidalu).
Pagalbinės medžiagos: kiekvienoje tabletėje yra 3,80 mg hidrinto ricinų aliejaus.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengtos tabletės

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Klopidogrelis vartojamas aterotrombozės reiškinių profilaktikai suaugusiems:

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

Daugiau duomenų pateikiama 5.1 skyriuje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

- Suaugusiems ir senyviems žmonėms
Klopidogrelis reikia vartoti po 75 mg kartą per parą neatsižvelgiant į valgį.

Ligoniams, kenčiantiems nuo ūminio vainikinių arterijų sindromo:

- Nesusijusio su ST tarpo pakilimu (nestabili krūtinės angina arba miokardo infarktas be Q bangos): iš pradžių reikia duoti vienkartinę 300 mg prisotinimo dozę, paskui – po 75 mg kartą per parą (kartu su 75 mg - 325 mg acetilsalicilo rūgštimi (ASR) per parą). Kadangi nuo didesnių ASR dozių didėja kraujavimo pavojus, ASR dozė turėtų būti ne didesnė kaip 100 mg. Optimali gydymo trukmė formaliai nenustatyta. Klinikiniais tyrimais pagrįsta gydymo trukmė – iki 12 mėnesių, didžiausia nauda nustatyta vaistinio preparato vartojant tris mėnesius (žr. 5.1 skyrių).

- Miokardo infarktas su ST segmento pakilimu: pradėdant 300 mg prisotinimo doze, skiriama 75 mg klopidogrelio dozė vieną kartą per parą, kartu skiriant ASR ir trombolitikų, arba tik ASR. Vyresniems kaip 75 metų pacientams klopidogrelis paskiriamas be prisotinimo dozės. Sudėtinis gydymas turi būti pradėtas kaip galima anksčiau nuo simptomų pradžios ir tęsiamas ne mažiau kaip keturias savaites. Klopidogrelio ir ASR derinio vartojimo ilgiau kaip keturias savaites nauda netirta (žr. 5.1 skyrių).
- Farmakogenetika
Bloga CYP2C19 metabolinė būklė yra susijusi su reakcijos į klopidogrelį susilpnėjimu. Optimalus dozavimo režimas asmenims, kurių fermentų, dalyvaujančių metabolizme, būklė bloga, dar nenustatyta (žr. 5.2 skyrių).
- Vaikai
Klopidogrelio saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams kol kas nenustatytas.
- 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).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba kuriai nors 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 klinikinį kraujavimo simptomų, reikia nedelsiant nustatyti kraujo ląstelių kiekį ir/arba atlikti kitus reikiamus tyrimus, nes vaistinis preparatas kelia kraujavimo pavojų ir sukelia nepageidaujamas hematologines reakcijas (žr. 4.8 skyrių). Klopidogrelį, kaip ir kitus antitrombocitinius vaistinius preparatus, turi atsargiai vartoti ligoniai, kuriems gali būti padidėjęs kraujavimo pavojus po traumos, operacijos arba dėl kitokios patologinės būklės, taip pat ligoniai, gydomi ASR, heparinu, glikoproteino IIb/IIIa inhibitoriais ar nesteroidiniais vaistinėmis preparatais nuo uždegimo (NVNU) (į skaitant Cox-2 inhibitorius). Ligonį reikia atidžiai stebėti, kad būtų laiku nustatyti kraujavimo požymiai, įskaitant slaptąjį kraujavimą, ypač pirmosiomis gydymo savaitėmis ir/arba po invazinių širdies tyrimų ar operacijų. Kartu vartoti klopidogrelį ir geriamųjų antikoagulantų nerekomenduojama, nes gali sustiprėti kraujavimas (žr. 4.5 skyrių).

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

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

Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP)

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

Neseniai buvęs išeminis insultas

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

Cytochromas P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika. Remiantis literatūros duomenimis, pacientams, turintiems genetiškai paveldėtą CYP2C19 funkcijos sutrikimą, veiklaus klopidogrelis metabolito sisteminis ir antitrombocitinis poveikis yra mažesnis, todėl jie dažniau nei pacientai su normalia CYP2C19 funkcija patiria širdies ir kraujagyslių reiškinius, dėl kurių išsivysto miokardo infarktas (žr. 5.2 skyrių).

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

Inkstų sutrikimas

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

Kepenų sutrikimas

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

Pagalbinės medžiagos

Clopidogrel 1A Pharma sudėtyje yra hidrinto ricinų aliejaus, kuris gali sukelti skrandžio sutrikimus ir viduriavimą.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Geriamieji antikoagulantai: Kartu vartoti klopidogrelį ir geriamųjų antikoagulantų nerekomenduojama, nes gali sustiprėti kraujavimas (žr. 4.4 skyrių).

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

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

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

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

Derinimas su kitais vaistiniais preparatais

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

Vaistiniai preparatai slopinantys CYP2C19 yra omeprazolas ir esomeprazolas, fluvoksaminas, fluoksetinas, moklobemidas, vorikonazolas, flukonazolas, tiklopidinas, ciprofloksacinas, cimetidinas, karbamazepinas, okskarbamazepinas ir chloramfenikolis.

Protonų siurblio inhibitoriai (PSI): Kryžminio klinikinio tyrimo metu klopidogrelis (įšotini no dozė buvo 300 mg ir vėliau 75 mg per parą) buvo paskirtas vartoti vienas ir kartu su omeprazolu (80 mg vienu metu su klopidogreliu) 5 dienas. Kai klopidogrelis ir omeprazolas buvo vartojama kartu, aktyvaus klopidogrelio metabolito poveikis sumažėjo 45 % (1 dieną) ir 40 % (5 dieną). Kai klopidogrelis ir omeprazolas buvo vartojama kartu, vidutinis trombocitų agregacijos slopinimas (TAS) pridėjus 5 μM ADP, sumažėjo 39 % (po 24 valandų) ir 21 % (5 dieną). Kito tyrimo duomenys parodė, kad klopidogrelis ir omeprazolas vartojimas 12 valandų skirtumu neapsaugo nuo jų sąveikos, kuri gali atsirasti dėl slopinančio omeprazolo poveikio CYP2C19. Tikėtina, kad su klopidogreliu panašiai sąveikauja ir ezomeprazolas.

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). Galutinių duomenų apie klopidogrelio farmakodinaminę sąveiką su kitais PSI nėra.

Nėra įrodymų, kad kiti skrandžio sulčių rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai, tokie kaip H2 blokatoriai (išskyrus cimetidiną, kuris yra CYP2C19 inhibitorius) ar antacidiniai preparatai veikia klopidogrelio antitrombocitinį aktyvumą.

Kiti vaistiniai preparatai.

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

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

Žmogaus kepenų mikrosomų tyrimų duomenimis, klopidogrelio karboksilo rūgšties metabolitas gali slopinti citochromo P450 2C9 aktyvumą. Dėl to kraujo plazmoje gali padidėti vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja citochromas P450 2C9, koncentracija, pavyzdžiui, NVNU, fenitoino, tolbutamido. CAPRIE tyrimo rezultatai parodė, kad kartu su klopidogreliu vartoti fenitoiną ir tolbutamidą saugu.

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

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

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

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Klopidogrelis gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Klopidogrelio saugumas vertintas tiriant daugiau nei 42 000 pacientų, dalyvavusių klinikiniuose tyrimuose, iš jų daugiau nei 9 000 pacientų gydėsi 1 metus ar ilgiau. Duomenys apie kliniškai svarbias CAPRIE, CURE, CLARITY ir COMMIT tyrimų metu pastebėtas nepageidaujamas reakcijas pateikti toliau. Bendrai paėmus, CAPRIE tyrimo metu 75 mg klopidogrelio paros dozės toleravimas buvo panašus kaip ir 325 mg ASR paros dozės ir nepriklausė nuo amžiaus, lyties ar rasės. Be klinikinių tyrimų patirties, buvo gauti ir spontiniai 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 buvo 1,4 % klopidogreliu ir 1,6 % ASR gydytų ligonių. CURE tyrimo duomenimis, didelio kraujavimo reiškinų dažnis gydant klopidogreliu ir ASR priklausė nuo ASR dozės (< 100 mg: 2,6 %; 100 - 200 mg: 3,5 %; > 200 mg: 4,9 %). Tai pastebėta ir gydant placebo kartu su ASR (< 100 mg: 2,0 %; 100 - 200 mg: 2,3 %; > 200 mg: 4,0 %). Kraujavimų (gyvybei pavojingų, gausių, negausių ir kitokių) pavojus mažėjo ilgėjant tyrimo trukmei: 0 – 1 mėnesį arba trumpiau klopidogreliu gydytų ligonių grupėje kraujavimų dažnumas buvo 9,6 %, placebo grupėje – 6,6 %, gydytų 1 – 3 mėnesius – klopidogrelio grupėje 4,5 %, o placebo grupėje 2,3 %, gydytų 3 – 6 mėnesius – 3,8 % ir 1,6 %, gydytų 6 – 9 mėnesius – 3,2 % ir 1,5 %, gydytų 9 – 12 mėnesių – 1,9 % ir 1,0 %.

Per pirmąsias 7 dienas po vainikinių arterijų šuntavimo operacijų stiprių kraujavimų nepadaugėjo, kai gydymas klopidogreliu ir ASR buvo nutrauktas daugiau kaip prieš 5 dienas iki operacijos (4,4 % klopidogreliu ir ASR ir 5,3 % placebo ir ASR gydytų ligonių). Kai likus 5 dienoms iki šuntavimo operacijos toliau buvo gydoma, gausiai kraujavo 9,6 % klopidogreliu ir ASR bei 6,3 % placebo ir ASR gydytų ligonių.

CLARITY klinikinio tyrimo metu tiriamųjų, vartojusių klopidogrelį ir ASR, grupėje bet koks kraujavimas buvo nustatytas dažniau (17,4 %), negu placebo ir ASR vartojusių grupėje (12,9 %). Stipraus kraujavimo dažnis šiose grupėse buvo panašus (atitinkamai 1,3 % vartojusiųjų klopidogrelį ir ASR grupėje ir 1,1 % vartojusiųjų placebo ir ASR grupėje). Tai atitiko ir pacientų pogrupiuose, į kuriuos jie buvo suskirstyti pagal charakteristikas, buvusias prieš pradėdant tyrimą, ir pagal fibrinolizinį gydymą ar gydymą heparinu.

COMMIT klinikiniame tyrime stipraus kraujavimo ne į smegenis ir kraujavimo į smegenis bendrasis dažnis abiejose grupėse buvo mažas ir panašus (atitinkamai 0,6 % vartojusiųjų klopidogrelį ir ASR grupėje ir 0,5 % vartojusiųjų placebo ir ASR grupėje).

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 ($< 1/10\ 000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemų klasė	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
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, granulocitopenija, mažakraujystė.
Imuninės sistemos sutrikimai				Seruminė liga, anafilaktoidinės reakcijos
Psichikos sutrikimai				Haliucinacijos, sumišimas
Nervų sistemos sutrikimai		Kraujavimas į kaukolės ertmę (kai kurie atvejai buvo mirtini), galvos skausmas, parestezija, svaigulys		Skonio jutimo sutrikimai
Akių sutrikimai		Kraujavimas akyse (junginėje, akies obuolyje, tinklainėje).		
Ausų ir labirintų sutrikimai			Galvos sukimasis	
Kraujagyslių sutrikimai	Hematoma			Sunkus kraujavimas, kraujavimas iš operacinės žaizdos, vaskulitas, hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kraujavimas iš nosies			Kraujavimas kvėpavimo sistemoje (kraujas skrepliuose, kraujavimas plaučiuose), bronchų spazmas, intersticinis pneumonitas.
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.

Organų sistemų klasė	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				Ūmus kepenų funkcijos nepakankamumas, hepatitas, nenormalūs kepenų veiklos tyrimų rezultatai.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Kraujosruvos	Išbėrimas, niežulys, kraujavimas odoje (purpura)		Pūslinis dermatitas (toksinė epidermio nekrolizė, <i>Stevens Johnson</i> sindromas, daugiaformė eritema), angioedema, eritematozinis išbėrimas, dilgėlinė, egzema, paprastoji kerpligė.
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				Kraujavimas į skeletą ar raumenis (hemartrozė), artritas, sąnarių skausmas, raumenų skausmas
Inkstų ir šlapimtakų 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		

4.9 Perdozavimas

Pavartojus per didelę klopidogrelio dozę, gali pailgėti kraujavimo laikas ir prasidėti nenormalus kraujavimas. Pastebėjus kraujavimą reikia pradėti tinkamą gydymą. Klopidogrelio farmakologinio antidoto nėra. Jei reikia nedelsiant koreguoti pailgėjusį kraujavimo laiką, klopidogrelio poveikį gali pašalinti trombocitų perpylimas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

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

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

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

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

Klopidogrelis saugumas ir veiksmingumas buvo vertintas 4 dvigubai aklų klinikinių tyrimų metu, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 80 000 pacientų: CAPRIE tyrimas, kuriuo palyginti klopidogrelis ir ASR, ir CURE, CLARITY ir COMMIT tyrimai, kuriais palyginti klopidogrelis ir placebo, abu vaistinius preparatus skiriant kartu su ASR ir kitu standartiniu gydymu.

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

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

Klopidogrelis reikšmingai mažino naujų išeminių reiškinių (miokardo infarkto, išeminio insulto ir mirčių nuo kraujagyslių ligų) dažnumą, lyginant su ASR. Atliekant analizę paaiškėjo, kad klopidogreliu gydytiems ligoniams buvo 939, o ASR gydytiems ligoniams - 1 020 reiškinių (santykinis rizikos sumažėjimas (SRS) 8,7 % [95 % PI: 0,2 - 16,4]; p = 0,045); tai reiškia, kad iš 1 000 ligonių, gydytų dvejus metus, papildomai 10 ligonių (PI: 0 - 20) buvo apsaugoti nuo naujo išeminio reiškinio. Bendrojo mirtingumo, kaip antrinio kriterijaus, analizės duomenimis, reikšmingo skirtumo tarp 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 ligoniams, sirgusiems PAL (ypač tiems, kurie buvo sirgę ir miokardo infarktu) (SRS = 23,7 %, PI nuo 8,9 iki 36,2), ir mažesnis (reikšmingai nesiskyręs nuo ASR) - insultu sirgusiems ligoniams (SRS = 7,3 %, PI nuo -5,7 iki 18,7 [p=0,258]). Ligonių, kuriuos neseniai buvo ištikęs miokardo infarktas, gydymas klopidogreliu buvo ne toks veiksmingas kaip ASR, bet skirtumas statistiškai nereikšmingas (SRS = -4,0 %, PI nuo -22,5 iki 11,7 [p=0,639]). Be to, pogrupių pagal amžių analizė parodė, kad teigiamas klopidogrelis poveikis vyresniems kaip 75 metų ligoniams buvo mažesnis negu 75 metų ir jaunesniems ligoniams.

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

Ūminis vainikinių arterijų sindromas

CURE tyrimas apėmė 12 562 ligonius, kuriems buvo nesusijęs su ST tarpo pakilimu ūminis vainikinių arterijų sindromas (nestabili krūtinės angina arba miokardo infarktas, nesusijęs su Q banga) ir nuo paskutinio krūtinės skausmo priepuolio ar išemijos simptomų pradžios nebuvo praėjusios 24 valandos. Ligoniams turėjo būti EKG pokyčių, rodančių naują išemiją, arba bent dukart padidėjęs, palyginti su viršutine normos riba, širdies fermentų ar troponino I arba T kiekis. Randomizuoti ligoniai buvo gydomi klopidogreliu (prisotinimo 300 mg doze, paskui po 75 mg per parą) ir ASR (75 - 325 mg kartą per parą) (6 259 ligoniai) arba placebo ir ASR (6 303 ligoniai) kartu su įprastiniais vaistinėmis preparatais. Gydymo trukmė - iki vienerių metų. Atliekant CURE tyrimą 823 ligoniai (6,6 %) taip pat

buvo gydomi GPIIb/IIIa receptorių antagonistais. Hepariniais gydyti daugiau kaip 90 % ligonių; šis gydymas reikšmingai nekeitė santykinio kraujavimų dažnumo, būdingo klopidogreliu ir placebo gydytų ligonių grupėms.

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

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

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

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

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

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

Į CLARITY tyrimą buvo įtraukti 3 491 pacientas, kuriems nuo MI su ST pakilimu pradžios buvo praėję ne daugiau kaip 12 valandų ir kuriems buvo planuojama skirti gydymą trombolize. Pacientai gavo klopidogrelį (300 mg prisotinimo dozė, po to 75 mg dozė vieną kartą per parą, $n = 1 752$) arba placebo ($n = 1 739$), kartu su abiem vaistiniaisi 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 liginės pasikartojęs MI. 19,7 % pacientų populiacijos buvo moterys, 29,2 % - 65 metų ir vyresni tiriamieji. 99,7 % pacientų gavo fibrinolitikų (fibrinui specifinius 68,7 %, fibrinui nespecifinius 31,1 %), 89,5 % - hepariną, 78,7 % - betablokatorių, 54,7 % - AKF inhibitorių ir 63 % - statinų.

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

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

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Vienkartinai ir kartotinai geriamas po 75 mg per parą klopido-grelis greitai absorbuojamas. Didžiausia nepakitęs klopido-grelis koncentracija plazmoje (apytiksliai 2,2-2,5 ng/ml išgėrus vienkartinę 75 mg dozę) susidaro praėjus maždaug po 45 minutėmis po pavartojimo. Sprendžiant iš metabolitų išsiskyrimo su šlapimu, absorbuojasi bent 50 % vaistinio preparato.

Pasiskirstymas

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

Metabolizmas

Klopido-grelis intensyviai metabolizuojamas kepenyse. *In vitro* ir *in vivo* klopido-grelis metabolizuojamas dviem pagrindiniais keliais: vienas jų yra veikiant esterazėms vyksta hidrolizė į neaktyvų karboksilo rūgšties darinį (85 % cirkuliuojančių metabolitų), o kitas – veikiant įvairios struktūros citochromams P450. Iš pradžių klopido-grelis verčiamas į tarpinį metabolitą 2-okso-klopido-grelį. Toliau vyksta tarpinio metabolito 2-okso-klopido-grelio metabolizmas ir susidaro veiklusis klopido-grelio metabolitas – tiolio darinys. *In vitro* šis apykaitos kelias yra lydimas CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 ir CYP2B6 fermentų. Veiklusis tiolio metabolitas (išskirtas *in vitro*) greitai ir negrįžtamai jungiasi prie trombocitų receptorių, todėl slopina jų agregaciją.

Šalinimas

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

Keli įvairios struktūros CYP450 fermentai aktyvina klopidogrelį. CYP2C19 dalyvauja susidarant, ir veikliajam metabolitui, ir 2-okso-klopidogrelio tarpiniam metabolitui. Remiantis *ex vivo* trombocitų agregacijos bandymo rezultatais, klopidogrelio veiklaus metabolito farmakokinetika ir antitrombocitinis veiksmingumas skiriasi pagal CYP2C19 genotipą. Dėl CYP2C19*1 alelio metabolizmas yra visiškai normalus, tuo tarpu CYP2C19*2 ir CYP2C19*3 aleliai sąlygoja sutrikusį metabolizmą. CYP2C19*2 ir CYP2C19*3 aleliai sudaro 85 % visų sutrikusios funkcijos alelių baltaodžiams ir 99 % azijiečiams. Kiti aleliai, lemiantys sutrikusį metabolizmą, yra CYP2C19*4, *5, *6, *7 ir *8, tačiau bendroje populiacijoje jie yra retesni.

Paskelbti bendri CYP2C19 fenotipų ir genotipų dažniai išvardinti žemiau pateiktoje lentelėje.

CYP2C19 fenotipo ir genotipo dažnis

	Dažnis (%)		
	Baltaodžiai (n=1356)	Juodaodžiai (n=966)	Kinai (n=573)
Aktyvus metabolizmas: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Vidutiniškas metabolizmas: CYP2C19*1/*2 ar*1/*3	26	29	50
Blogas metabolizmas: CYP2C19*2/*2, *2/*3 ar *3/*3	2	4	14

Iki šiol CYP2C19 genotipo įtaka veiklaus klopidogrelio metabolito farmakokinetikai buvo įvertinta 227 individams iš 7 paskelbtų tyrimų. Sumažėjęs CYP2C19 metabolizmo aktyvumas individams, kurie metabolizuoja vidutiniškai ir blogai, po 300 mg arba 600 mg pradinės dozės ir po 75 mg palaikomosios dozės pavartojimo sumažino veiklaus metabolito C_{max} ir AUC iki 30 – 50 %. Mažesnis aktyvaus metabolito poveikis lėmė mažesnę trombocitų agregacijos slopinimą arba didesnę liekamąjį trombocitų reaktyvumą. Iki šiol sumažėjusi vidutiniškai ir blogai metabolizuojančių asmenų antitrombocitinė reakcija į klopidogrelį buvo įvertinta 21 paskelbtame tyrime, kuriame dalyvavo 4 520 tiriamųjų. Santykinis antitrombocitinės reakcijos skirtumas tarp skirtingo genotipo grupių įvairių tyrimų duomenimis kinta priklausomai nuo metodo, pasirinkto šiai reakcijai įvertinti, tačiau paprastai ji būna didesnė negu 30 %.

Ryšys tarp CYP2C19 genotipo ir gydymo klopidogreliu rezultato buvo įvertintas 2 *post hoc* klinikinių tyrimų analizėse (dalis CLARITY tyrimo n = 465] ir TRITON-TIMI 38 tyrimo [n = 1477]) bei 5 kohortiniuose tyrimuose (iš viso n = 6 489). CLARITY ir viename iš kohortinių tyrimų (n = 765; Trenk), širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų dažnis skirtingo genotipo grupėse labai nesiskyrė. TRITON-TIMI 38 ir 3 kohortiniuose tyrimuose (n = 3 516; Collet, Sibbing, Giusti), pacientams, kurių metabolizmas sutrikęs (vidutiniškas ir blogas kartu), nustatyti dažnesni širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai (mirtis, miokardo infarktas ir insultas) arba stentų trombozės lyginant su aktyviai metabolizuojančiais. Penktame kohortiniame tyrime (n=2208; Simon) tokie sutrikimai buvo dažniau stebimi tik blogai metabolizuojančiųjų grupėje.

Farmakogenetinis patikrinimas gali padėti nustatyti genotipus susijusius su CYP2C19 aktyvumo pokyčiais.

Gali būti ir kiti fermento CYP450 genetiniai variantai veikiantys klopidogrelio aktyvaus metabolito susidarymą.

Ypatingosios populiacijos

Veiklaus klopidogrelio 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 ligoniai vaistinių 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 klinikinį reiškinį rezultatams.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atliekant ikiklinikinius žiurkių ir babuinų tyrimus, dažniausiai pastebėtas poveikis buvo kepenų pokyčiai. Jie pasireiškė nuo bent 25 kartus didesnių dozių už žmonių gydymui vartojamą 75 mg paros dozę; kepenų pokyčius sukėlė poveikis vaistinių 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.

Iširta, 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 nepakitęs vaistinio preparato ar jo metabolitų patenka į pieną. Dėl to gali pasireikšti tiesioginis (lengvas toksinis) arba netiesioginis (bloginantis pieno skonį) vaistinio preparato poveikis.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys:

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

Plėvelės dangalas:

Makrogolis 6000
Etilceliuliozė (E462)
Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

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

6.5 Pakuotė ir jos turinys

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

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Vokietija

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/542/001 – 007

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

28.07.2009

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

- A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. RINKODAROS TEISĖS SALYGOS**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintoju, atsakingu už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Vokietija

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Vokietija

B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

- **TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**

Receptinis vaistinis preparatas.

- **SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

Nebūtini.

- **KITOS SĄLYGOS**

Farmakologinio budrumo sistema

Rinkodaros teisės turėtojas turi užtikrinti, kad farmakologinio budrumo sistema, aprašyta paraiškos rinkodaros teisei gauti 1.8.1 modulio 3.0 versijoje, yra įdiegta ir veiks prieš vaistiniam preparatui patenkant į rinką ir jam esant rinkoje.

Rizikos valdymo planas

Netaikoma.

Ši paraiška remiasi referenciniu vaistiniu preparatu, kuriam nebuvo nustatyta saugumo reikalavimų dėl papildomos rizikos mažinimo veiklos.

Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

PASP pateikimo grafikas turi būti identiškasis referencinio preparato pateikimo grafikui.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. ŽENKLINIMAS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg plėvele dengtos tabletės
Klopidogrelis

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

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

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

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

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

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

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Vokietija

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/09/542/001
EU/1/09/542/002
EU/1/09/542/003
EU/1/09/542/004
EU/1/09/542/005
EU/1/09/542/006
EU/1/09/542/007

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

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

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg

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

LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg plėvele dengtos tabletės
Klopidogrelis

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Acino Pharma GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Seriija

5. KITA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Vaistinis preparāts neberegistrēots

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg plėvele dengtos tabletės Klopidogrelis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys:

1. Kas yra Clopidogrel 1A Pharma ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Clopidogrel 1A Pharma
3. Kaip vartoti Clopidogrel 1A Pharma
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Clopidogrel 1A Pharma
6. Kita informacija

1. KAS YRA CLOPIDOGREL 1A PHARMA IR KAM JIS VARTOJAMAS

Clopidogrel 1A Pharma plėvele dengtų tablečių veiklioji medžiaga yra klopidogrelis, kuris priklauso grupei vaistų, vadinamų antitrombocitiniais vaistiniais preparatais. Kraujo plokštelės (vadinamieji trombocitai) yra labai mažos kraujo dalelės, kurios sulimpa kraujui krešant. Neleisdami joms sulipti antitrombocitiniai vaistai mažina galimybę susidaryti kraujo krešuliams (pasireikšti trombozei).

Clopidogrel 1A Pharma vartojamas, kad nesusidarytų kraujo krešulių (trombų) sukietėjusiose kraujagyslėse (arterijose). Šis procesas vadinamas aterotromboze, jis gali sukelti insultą, miokardo infarktą ar net mirtį.

Clopidogrel 1A Pharma jums paskirtas dėl to, kad nesusidarytų kraujo krešulių ir sumažėtų minėtų sunkių reiškinių pavojus, nes:

- Jūsų arterijos sukietėjusios (tai vadinama ateroskleroze);
- Jums anksčiau buvo miokardo infarktas, insultas ar sergate periferinių kraujagyslių liga (dėl kraujagyslių užsikimšimo sutrikusi rankų arba kojų kraujotaka) arba
- Jums jau buvo stiprus krūtinės skausmas, vadinamas nestabilia krūtinės angina, arba miokardo infarktas. Gydydamas tokią būklę, gydytojas į užsikimšusią ar susiaurėjusią arteriją gali įstatyti stentą, kad būtų atkurta veiksminga kraujotaka. Gydytojas galbūt jums paskyrė acetylsalicilo rūgšties (ji yra daugelio vaistų nuo skausmo, karščiavimo ir mažinančių kraujo krešėjimą vaistų sudedamoji dalis).

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT CLOPIDOGREL 1A PHARMA

Clopidogrel 1A Pharma vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) klopidogreliui arba bet kuriai pagalbinei Clopidogrel 1A Pharma medžiagai;
- 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 1A Pharma pasitarkite su gydytoju.

Specialių atsargumo priemonių reikia

Jeigu jums yra kuri nors iš išvardytų būklių, prieš vartodami Clopidogrel 1A Pharma pasakykite apie tai gydytojui:

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

Kol vartojate Clopidogrel 1A Pharma:

- Jūs turite pasakyti gydytojui, jeigu Jums planuojama daryti operaciją (įskaitant dantų);
- Jūs turite taip pat nedelsdami pasakyti gydytojui, jeigu pasireiškė būklė (vadinama trombinėe trombocitopeninėe 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 išsipjovėte ar susižeidėte, tai gali sąlygoti šiek tiek ilgesnį negu įprastai kraujavimą. Tai susiję su vaisto veikimo mechanizmu. Mažos žaizdelės, pavyzdžiui, išipjovus 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.

Vaikai ir paaugliai

Clopidogrel 1A Pharma nėra skirtas vaikams ir paaugliams.

Kitų vaistų vartojimas

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

Kai kurie vaistai gali keisti Clopidogrel 1A Pharma veikimą, ir atvirkščiai.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei vartojate:

- geriamųjų antikoagulantų, kraujo krešėjimą mažinančių vaistų;
- nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, paprastai vartojamų gydyti raumenų ar sąnarių uždegimines ir (arba) skausmingas būkles;
- hepariną ar bet koki kitą kraujo krešėjimą mažinantį vaistą;
- protonų siurblio inhibitorių (pvz., omeprazolo) nuo skrandžio veiklos sutrikimo;
- flukonazolo, vorikonazolo, ciprofloksacino ar chloramfenikolio, vartojamų bakterinei ar grybelinei infekcijai gydyti;
- cimetidino, vartojamo skrandžio sutrikimams gydyti;
- fluoksetino, fluvoksamino ar moklobemido, vartojamų depresijai gydyti;
- karbamazepino ar okskarbazepino, vartojamų epilepsijai gydyti;
- tiklopidino ar kitų trombocitų agregaciją slopinančių vaistų.

Jeigu Jums yra buvęs stiprus krūtinės skausmas (nestabili krūtinės angina arba širdies priepuolis), gali būti paskirtas Clopidogrel 1A Pharma 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 1A Pharma vartojimas su maistu ir gėrimais

Clopidogrel 1A Pharma galima gerti, ir valgant, ir nevalgius.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumo ir žindymo laikotarpiu šio vaisto vartoti nerekomenduojama.

Jei esate ar manote, kad esate nėščia, prieš Clopidogrel 1A Pharma vartojimą būtinai pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jei Clopidogrel 1A Pharma vartojimo laikotarpiu pastojote, nedelsdama pasitarkite su gydytoju, nes nėščioms moterims klopidogrelio vartoti nerekomenduojama.

Jei vartojate Clopidogrel 1A Pharma, pasitarkite su gydytoju, ar galite maitinti krūtimi.

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Clopidogrel 1A Pharma neturėtų veikti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Svarbi informacija apie kai kurias sudedamąsias Clopidogrel 1A Pharma medžiagas

Clopidogrel 1A Pharma sudėtyje esantis hidrintas ricinų aliejaus gali sukelti skrandžio sutrikimų ir viduriavimą.

3. KAIP VARTOTI CLOPIDOGREL 1A PHARMA

Clopidogrel 1A Pharma visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu Jums labai skaudėjo krūtinę (pasireiškė nestabili krūtinės angina arba ištiko širdies priepuolis), gydymo pradžioje gydytojas gali paskirti 300 mg (4 tabletes po 75 mg) Clopidogrel 1A Pharma dozę. Toliau įprastinė dozė yra viena 75 mg Clopidogrel 1A Pharma tabletė per parą, kurią reikia gerti neatsižvelgiant į valgį kiekvieną dieną tuo pačiu metu.

Vartokite Clopidogrel 1A Pharma tiek laiko, kiek paskyrė gydytojas.

Pavartojus per didelę Clopidogrel 1A Pharma dozę

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

Pamiršus pavartoti Clopidogrel 1A Pharma

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

Nustojus vartoti Clopidogrel 1A Pharma

Nenutraukite gydymo. 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

Clopidogrel 1A Pharma, kaip ir kiti vaistai, 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 „Specialių atsargumo priemonių reikia“);
- burnos patinimas arba odos pokyčių, pvz., išbėrimas, niežulys arba pūslės. Tai gali būti alerginės reakcijos požymiai.

Dažniausias Clopidogrel 1A Pharma šalutinis poveikis (pasireiškia nuo 1 iki 10 iš 100 pacientų) 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 1A Pharma ilgai kraujuojate.

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

Šalutinis poveikis gali pasireikšti tam tikru dažnumu, kuris apibrėžiamas taip:

- labai dažnas: pasireiškia daugiau kaip 1 vartotojui iš 10;
- dažnas: pasireiškia nuo 1 iki 10 vartotojų iš 100;
- nedažnas: pasireiškia nuo 1 iki 10 vartotojų iš 1 000;
- reti: pasireiškia nuo 1 iki 10 vartotojų iš 10 000;
- labai retas: pasireiškia mažiau kaip 1 vartotojui iš 10 000;
- dažnis nežinomas: negali būti įvertintas pagal turimus duomenis.

Kitas šalutinis poveikis, pastebėtas vartojant klopidogrelį:

Dažnas šalutinis poveikis:

viduriavimas, pilvo skausmas, virškinimo sutrikimas ar rėmens graužimas.

Nedažnas šalutinis poveikis:

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

Retas šalutinis poveikis:

galvos sukimasis.

Labai retas šalutinis poveikis:

gelta; stiprus pilvo skausmas su arba be nugaros skausmo; karščiavimas; kvėpavimo pasunkėjimas, kartais susijęs su kosuliu; generalizuotos alerginės reakcijos; burnos ištinimas; pūslės odoje; odos alergija; burnos gleivinės uždegimas (stomatitas), kraujospūdžio sumažėjimas, sumišimas, haliucinacijos, sąnarių skausmas, raumenų skausmas, skonio jutimo pokyčiai.

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

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI CLOPIDOGREL 1A PHARMA

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

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinių plokštelių po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Clopidogrel 1A Pharma vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Pastebėjus bet kokių matomų lizdinės plokštelės ar plevele dengtų tablečių pažeidimo požymių, Clopidogrel 1A Pharma vartoti negalima.

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

6. KITA INFORMACIJA

Clopidogrel 1A Pharma sudėtis

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

Pagalbinės medžiagos:

Tabletės branduolys:

Makrogolis 6000

Celiuliozė, mikrokristalinė (E460)

A tipo krospovidonas

Ricinos aliejus, hidrintas

Plėvelės dangalas:

Makrogolis 6000

Etilceliuliozė (E462)

Titano dioksidas (E171)

Clopidogrel 1A Pharma išvaizda ir kiekis pakuotėje

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos – beveik baltos, „marmurinės“, apvalios ir išgaubtos abipus. Jos tiekiamos kartono dėžutėse, kuriose yra 14, 28, 30, 50, 84, 90 ir 100 plėvele dengtų tablečių aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

Acino Pharma GmbH

Am Windfeld 35

83714 Miesbach

Vokietija

Gamintojas

Acino AG

Am Windfeld 35

83714 Miesbach

Vokietija

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Allemagne/Duitsland
Tél/Tel: + 49 89 6138825 – 0

Luxembourg/Luxemburg

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: + 49 89 6138825 - 0

България

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Германия
Тел.: + 49 89 6138825 – 0

Magyarország

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Németország
Tel.: + 49 89 6138825 - 0

Česká republika

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Německo
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Malta

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Il-Ġermanja
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
info.sandoz-dk@sandoz.com

Nederland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Duitsland
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Deutschland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Tel: + 49 89 6138825 - 0
medwiss@1apharma.com

Norge

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Tyskland
Tlf: + 49 89 6138825 - 0

Eesti

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Saksamaa
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Österreich

1A Pharma GmbH
Eduard-Kittenberger-Gasse 56
A-1235 Wien
Tel: + 43 (0)1 480 56 03

Ελλάδα

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Γερμανία
Τηλ: + 49 89 6138825 – 0

Polska

1A Pharma GmbH Sp. Z.o.o.
ul. Grojecka 22/24 lok. 49/50
02-021 Warszawa
Tel: + 48 22 213 11 45

España

ACOST Comercial Generic Pharma, S.L
C/ Ferraz 10, 1º izdq
E-28008 Madrid
Tel.: + 34 91 548 84 04

France

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Allemagne
Tél: + 49 89 6138825 - 0

Ireland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germany
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Ísland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Þýskaland
Sími: + 49 89 6138825 - 0

Italia

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germania
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Κύπρος

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Γερμανία
Τηλ: + 49 89 6138825 - 0

Latvija

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Vācija
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Lietuva

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Vokietija
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Portugal

1Apharma – Produtos Farmacêuticos S.A
Alameda da Beloura
Edifício 1, 2º andar - Escritório 15
P-2710-693 Sintra
Tel: + 351 21 924 19 19

România

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germania
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Slovenija

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Nemčija
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Slovenská republika

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Nemecko
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Suomi/Finland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Saksa
Puh/Tel: + 49 89 6138825 - 0

Sverige

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Tyskland
Tel: + 49 89 6138825 - 0

United Kingdom

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germany
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

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

Vaistinis preparatas neberegistruotas