

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:

Kiekvienoje tabletėje yra 62,16 mg laktozės monohidrato ir 10 mg hidrinto ricinų aliejaus.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Šviesiai rožinės arba rožinės kapsulės formos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „C75“, kita pusė lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Aterotrombozės reiškinių profilaktika

Klopidogrelis vartojamas:

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

Aterotrombozės ir tromboembolinių reiškinių profilaktika esant prieširdžių virpėjimui

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

Daugiau duomenų pateikiama 5.1 skyriuje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

- Suaugusiems ir vyresnio amžiaus žmonėms

Klopidogrelio 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 prisotinimo dozę, paskui – po 75 mg kartą per parą (kartu su 75 mg-325 mg acetilsalicilo rūgštimi (ASR) per parą). Kadangi nuo didesnių ASR dozių didėja kraujavimo pavojus, ASR dozė turėtų būti ne didesnė kaip 100 mg. Optimali gydymo trukmė formaliai nenustatyta. Klinikiniais tyrimais pagrįsta gydymo trukmė – iki 12 mėnesių, didžiausia nauda nustatyta vaistinio preparato vartojant tris mėnesius (žr. 5.1 skyrių).
- Miokardo infarktas su ST segmento pakilimu: pradedant 300 mg prisotinimo doze, skiriama 75 mg klopidoirelio dozė vieną kartą per parą, kartu skiriant ASR ir trombolitikų, arba tik ASR. Vyresniems kaip 75 metų pacientams klopidoirelis paskiriamas be prisotinimo dozės. Sudėtinis gydymas turi būti pradėtas kaip galima greičiau, kai tik simptomai prasideda, ir tęstis ne trumpiau kaip keturias savaites. Klopidoirelio ir ASR derinio vartojimo ilgiau kaip 4 savaites nauda netirta (žr. 5.1 skyrių).

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

Praleidus dozę:

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

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Galima vartoti nepriklausomai nuo valgio.

4.3 Kontraindikacijos

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimas ir hematologiniai sutrikimai

Jei gydant atsiranda klinikinių kraujavimo simptomų, reikia nedelsiant nustatyti kraujo ląstelių kiekį ir (arba) atlikti kitus reikiamus tyrimus, nes vaistinis preparatas kelia kraujavimo pavojų ir ir sukelia nepageidaujamas hematologines reakcijas (žr. 4.8 skyrių). Klopidoirelį, kaip ir kitas antitrombocitines medžiagas, turi atsargiai vartoti pacientai, kuriems gali būti padidėjęs kraujavimo pavojus po traumos, operacijos arba dėl kitokios patologinės būklės, taip pat pacientai, gydomi ASR, heparinu, glikoproteino IIb/IIIa inhibitoriais ar nesteroidiniais vaistinėmis preparatais nuo uždegimo (NVNU), įskaitant Cox-2 inhibitorius, arba selektyviais serotonininio reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI). Pacientą

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 pacientą 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 pacientas turi pasakyti gydytojui ir odontologui, 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).

Pacientą 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 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 – plazmafereze.

Igyta hemofilija

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

Neseniai buvęs išeminis insultas

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

Cytochromas P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

Kryžminės reakcijos vartojant tienopiridinų

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

Inkstų sutrikimas

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

Kepenų sutrikimas

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

Pagalbinės medžiagos

Clopidogrel Teva Pharma B.V. sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – gliukozės ir galaktozės netoleravimas.

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra hidrinto ricinų aliejaus, kuris gali sukelti skrandžio sutrikimus ir viduriavimą.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

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

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

Žindymas

Ar klopidogrelis išsiskiria su moters pienu, nežinoma. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad klopidogrelis su pienu išsiskiria. Atsargumo dėlei Clopidogrel Teva Pharma B.V. vartojimo laikotarpiu žindymo tęsti nerekomenduojama.

Vaisingumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad klopidogrelis vaisingumo neveikia.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Klopidogrelis gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klopidogrelis saugumas vertintas tiriant daugiau nei 44000 pacientų, dalyvavusių klinikinuose tyrimuose, iš jų daugiau nei 12000 pacientų gydėsi 1 metus ar ilgiau. Bendrai paėmus, CAPRIE tyrimo metu 75 mg klopidogrelis paros dozės toleravimas buvo panašus kaip ir 325 mg ASR paros dozės ir nepriklausė nuo amžiaus, lyties ar rasės. Duomenys apie kliniškai svarbias pastebėtas nepageidaujamas reakcijas CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT ir ACTIVE-A tyrimų metu pateikti toliau. 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 dažnis panašus gydant klopidogreliu ir ASR.

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

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

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

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

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios arba klinikinių tyrimų metu, arba pastebėtos vaistiniam preparatui esant rinkoje, pateiktos toliau lentelėje. Jų dažnis vertintas taip: dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$); labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemų klasė	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti, dažnis nežinomas*
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija	Neutropenija, įskaitant sunkią neutropeniją	Trombinė trombotocitopeninė purpura (TTP) (žr. 4.4 skyrių), aplastinė anemija, pancitopenija, agranulocitozė, sunki trombotocitopenija, įgyta hemofilija, granuliocitopenija, mažakraujystė
Imuninės sistemos sutrikimai				Seruminė liga, anafilaktoidinės reakcijos, kryžminės padidėjusio jautrumo vaistiniam preparatui reakcijos vartojant tienopiridinų (pvz., tiklopidino, prazugreljo) (žr. 4.4 skyrių)*
Psichikos sutrikimai				Haliucinacijos, sumišimas
Nervų sistemos sutrikimai		Kraujavimas kaukolės ertmė (kaip 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, eozinofilinė pneumonija

Organų sistemų klasė	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti, dažnis nežinomas*
Virškinimo trakto sutrikimai	Kraujavimas virškinimo trakte, viduriavimas, pilvo skausmas, dispepsija	Skrandžio opa ir dvylikapirštės žarnos opa, gastritas, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, vidurių pūtimas	Kraujavimas retroperitoniniame tarpe	Kraujavimas virškinimo trakte ir retroperitoniniame tarpe (kai kuriais atvejais pasibaigęs mirtimi), pankreatitas, kolitas (įskaitant opinį ar limfocitinį kolitą), stomatitas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				Ūmus kepenų funkcijos 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, 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 ekfoliacija, dilgėlinė, egzema, paprastoji kerpligė
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

Organų sistemų klasė	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti, dažnis nežinomas*
Tyrimai		Pailgėjęs kraujavimo laikas, sumažėjęs neutrofilų skaičius, sumažėjęs trombocitų skaičius		

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

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

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

4.9 Perdozavimas

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

Veikimo mechanizmas

Klopidogrelis yra vaisto pirmtakas, kurio vienas iš metabolitų slopina trombocitų agregaciją. Klopidogrelis CYP450 fermento pagalba verčiamas veikliu jo metabolitu, kuris slopina trombocitų agregaciją. Klopidogrelis pasirinktinai slopina 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 aktyvumą atsipalaidavusiu ADP, klopidogrelis slopina ir kitų agonistų sukeltą trombocitų agregaciją.

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

Farmakodinaminis poveikis

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klopidogrelis saugumas ir veiksmingumas buvo vertintas 5 dvigubai aklų klinikinių tyrimų metu, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 88000 pacientų: *CAPRIE* tyrimas, kuriuo palyginti klopidogrelis ir ASR, ir *CURE*, *CLARITY*, *COMMIT* ir *ACTIVE-A* tyrimai, kuriais palyginti klopidogrelis ir placebo, abu vaistinius preparatus skiriant kartu su ASR ir kitu standartiniu gydymu.

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

Atliekant *CAPRIE* tyrimą gydyti 19185 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 pacientų pirmosiomis dienomis po ūminio miokardo infarkto buvo gydyti ASR.

Klopidogrelis reikšmingai mažino naujų išeminių reiškinų (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 – 1020 reiškinų (santykinis rizikos sumažėjimas (SRS) 8,7% [95% PI: 0,2-16,4]; p=0,045); tai reiškia, kad iš 1000 pacientų, gydytų dvejus metus, papildomai 10 pacientų (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 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 pacientams (SRS=7,5% 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 12562 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 klopidogreliu (prisetinimo 300 mg doze, paskui po 75 mg per parą) ir ASR (75–325 mg kartą per parą) (6259 pacientai) arba placebo ir ASR (6303 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 klopidogreliu ir placebo gydytų pacientų grupėms.

Klopidogreliu gydytų pacientų, kuriems nustatyta pagrindinė vertinamoji baigtis [kardiovaskulinė (KV) mirtis, miokardo infarktas (MI) arba insultas], buvo 582 (9,3%), o placebo gydytų pacientų – 719 (11,4%); santykinė rizika klopidogreliu gydytiems pacientams sumažėjo 20% (95% PI 10–28%, p=0,00009) (santykinė rizika sumažėjo 17%, kai pacientai buvo gydomi konservatyviai, 29% – kai buvo atliekama perkutaninė transluminalinė vainikinė angioplastika (PTCA) su stentu ar be jo, ir 10% – kai buvo atliekama vainikinių arterijų šuntavimo operacija (CABG)). Per 0–1, 1–3, 3–6, 6–9 ir 9–12 tyrimo mėnesius naujų širdies ir kraujagyslių reiškinų (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 vaistiniais preparatais (SRS=43,3%, PI: 24,3–57,5%) ir GPIIb/IIIa inhibitoriais (SRS=18,2%, PI: 6,5–28,3%).

Pacientų, kuriems nustatyta kompleksinė pagrindinė vertinamoji baigtis (KV mirtis, MI, insultas arba gydymui atspari išemija), klopidogreliu gydytų grupėje buvo 1035 (16,5%), o placebo gydytų grupėje – 1187 (18,8%); santykinė rizika klopidogreliu 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%) klopidogreliu 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 didelį rizikos lygį, cukrinį diabetą, revaskuliarizacijos būtinumą, amžių, lytį ir kitus), atitiko pagrindinės analizės rezultatus. 2172 pacientų (17% visų CURE dalyvavusių pacientų), kuriems buvo įstatytas stentas (Stent-CURE), duomenų post-hoc analizė parodė, kad klopidogreliu 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, mirties 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 įtrauktas 3491 pacientas, kuriems nuo MI su ST pakilimu pradžios buvo praėję ne daugiau kaip 12 valandų ir kuriems buvo planuojama skirti gydymą trombolize. Pacientai gavo klopidogrelį (300 mg prisotinimo dozė, po to 75 mg dozė vieną kartą per parą, $n=1752$) arba placebo ($n=1739$), 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 fibrinolitiką (fibrinui specifinius 68,7%, fibrinui nespecifinius 31,1%), 89,5% - hepariną, 78,7% - betablokatorių, 54,7% - AKF inhibitorių ir 63% - statinų.

Penkiolikai procentų (15,0%) pacientų 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.

Į 2x2 faktorialo modelio klinikinį tyrimą COMMIT buvo įtraukti 45852 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=22961) arba placebo (n=22891) 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.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

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 veiksnį. 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 klopidoireliu ir ASR.

ACTIVE-A (n=7554) buvo multicentrinis, randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kurio metu buvo lyginama 75 mg klopidoirelio paros dozė vartojama kartu su ASR (n=3772) ir placebo vartojamas kartu su ASR (n=3782). Rekomenduojama ASR dozė buvo nuo 75 mg iki 100 mg per parą. Pacientai buvo gydomi iki 5 metų.

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

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

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

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

Pacientų, kuriems pasireiškė pagrindinė vertinamoji baigtis (vertintas laikas iki pirmojo insulto, MI, sisteminio su CNS nešusijusio 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 ligonių grupėje (santykinės rizikos sumažėjimas 11,1%; 95% PI 2,4% - 19,1%; p=0,013), skirtumą labiausiai lėmė labai sumažėjęs insulto pasireiškimo dažnis. Insultas ištiko 296 (7,8%) klopidoirelio ir ASR vartojusius pacientus bei 408 (10,8%) placebo ir ASR vartojusius ligonius (santykinės rizikos sumažėjimas 28,4%; 95% PI 16,8% - 38,3%; p=0,00001).

Vaikų populiacija

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

Atsitiktinių imčių dvigubai koduoto paralelinių grupių tyrimo (CLARINET) metu 906 pediatriiniai 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 klopido grelio 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%] klopido grelio vartojusių pacientų grupėje ir 90 [20,5%] placebo vartojusiųjų ligonių grupėje) (žr. 4.2 skyrių). Kraujavimas buvo reakcija, apie kurią dažniausiai pranešta ir klopido grelio, ir placebo vartojusių ligonių grupėje, tačiau kraujavimo dažnis tarp grupių reikšmingai nesiskyrė. Šio tyrimo ilgalaikio saugumo stebėjimo dalies metu 26 pacientai, kurie sukakus 1 metams vis dar turėjo šuntą, klopido grelio vartojo iki 18 mėnesių amžiaus. Jokių naujų su saugumu susijusių problemų šiuo ilgalaikio stebėjimo laikotarpiu neiškilo.

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija

Klopido grelis intensyviai metabolizuojamas kepenyse. *In vitro* ir *in vivo* klopido grelis metabolizuojamas dviem pagrindiniais keliais: vienas jų yra veikiant esterazėms vyksta hidrolizė į neaktyvų karboksilo rūgšties darinį (85% cirkuliuojančių metabolitų), o kitas – veikiant įvairios struktūros citochromams P450. Iš pradžių klopido grelis verčiamas į tarpinį metabolitą 2-okso-klopido grelį. Toliau vyksta tarpinio metabolito 2-okso-klopido grelio metabolizmas ir susidaro veiklusis klopido grelio metabolitas – tiolio darinys. *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.

Po vienkartinės 300 mg klopido grelio įsotinimo dozės ir 4 dienas vartotos 75 mg palaikomios 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-klopidogrelio tarpiniam metabolitui. Remiantis *ex vivo* trombocitų agregacijos bandymo rezultatais, klopidogrelio veiklaus metabolito farmakokinetika ir antitrombocitinis veiksmingumas skiriasi pagal CYP2C19 genotipą.

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

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

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

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

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

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

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

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

Ypatingosios populiacijos

Veiklaus klopidogrelio metabolito farmakokinetika specialiosioms populiacijoms nėra žinoma.

Inkstų veiklos sutrikimai

Kartotinai vartojant po 75 mg 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 klinikinių reiškinių rezultatams.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

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

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

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

Laktozė monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė
Hidroksipropilceliuliozė (E463)
Krospovidonas (A tipo)
Ricinų aliejus, hidrintas
Natrio laurilsulfatas

Tabletės plėvelė

Laktozė monohidratas
Hipromeliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)

Makrogolis 4000
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Indigokarminas (E132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

24 mėnesiai

Atidarius HDPE buteliuką cheminis ir fizinis stabilumas išlieka:

- 30 tablečių buteliukas: 30 dienų
- 100 tablečių buteliukas: 100 dienų

Pasibaigus šiam laikotarpiui visos nesuvartotos tabletės turi būti sunaikintos.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio-aliuminio nulupamos vienadozės perforuotos lizdinės plokštelės, aliuminio-aliuminio vienadozės perforuotos lizdinės plokštelės ir HDPE buteliukai su polipropileno dangteliais arba apsaugotais nuo vaikų polipropileno uždoriais ir silikageliniais sausikliais.

- Nulupamose perforuotose lizdinėse plokštelėse yra 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 arba 100x1 plėvele dengta tabletė.
- Perforuotose lizdinėse plokštelėse yra 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 arba 100x1 plėvele dengta tabletė.
- Buteliukuose yra 30 arba 100 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nyderlandai

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/649/001-016

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2011 birželio 16 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

Vaistinis preparatas neberegistruotas

II PRIEDAS

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

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-u), atsakingo (-u) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
HU-4042 Debrecen
Vengrija

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park
Eastbourne
BN22 9AG East Sussex
Jungtinė Karalystė

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

TEVA Santé SA
Rue Bellocier
89107 Sens
Prancūzija

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

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

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

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Nereikia.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neregistruotas

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ nulupamoms lizdinėms plokštelėms (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 arba 100x1 plėvele dengta tabletė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg plėvele dengtos tabletės
klopidogrelis

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

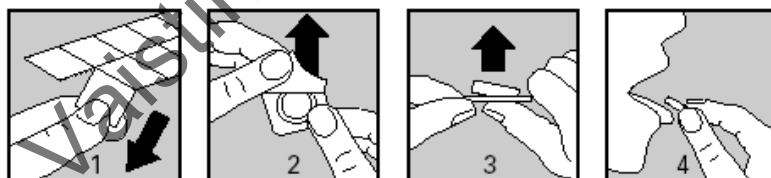
Sudėtyje yra laktozės ir hidrinto ricinų aliejaus. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14x1 plėvele dengta tabletė
28x1 plėvele dengta tabletė
30x1 plėvele dengta tabletė
50x1 plėvele dengta tabletė
84x1 plėvele dengta tabletė
90x1 plėvele dengta tabletė
100x1 plėvele dengta tabletė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.



1. Atskirkite vieną lizdinės plokštelės dalį, atsargiai nuplėsdami ją per pažymėtą liniją.
2. Atsargiai nuplėškite nugarėlę.
3. Išstumkite tabletę.
4. Įsidėkite tabletę į burną ir nurykite, užsigerdami pakankamu vandeniu ar kito skysčio kiekiu.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nyderlandai

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (IAI)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

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

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1, 100x1 plėvele dengtų tablečių)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg plėvele dengtos tabletės
klopidogrelis

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Teva Pharma B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ lizdinėms plokštelėms (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 arba 100x1 plėvele dengta tabletė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg plėvele dengtos tabletės
klopidogrelis

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg klopidogrelio (hidrobromido pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir hidrinto ricinų aliejaus. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14x1 plėvele dengta tabletė
28x1 plėvele dengta tabletė
30x1 plėvele dengta tabletė
50x1 plėvele dengta tabletė
84x1 plėvele dengta tabletė
90x1 plėvele dengta tabletė
100x1 plėvele dengta tabletė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nyderlandai

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

Vaistinis preparatas neberegistruotas

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

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1, 100x1 plėvele dengta tabletė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg plėvele dengtos tabletės
klopidogrelis

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Teva Pharma B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS

KARTONO DĖŽUTĖ buteliukams (30 arba 100 plėvele dengtų tablečių)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg plėvele dengtos tabletės
klopidogrelis

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir hidrinto ricinų aliejaus. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių
100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

30 tablečių HDPE buteliuke:
Sunaikinti praėjus 30 dienų po pirmojo atidarymo.

100 tablečių HDPE buteliuke:
Sunaikinti praėjus 100 dienų po pirmojo atidarymo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nyderlandai

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

Vaistinis preparatas neberegistruotas

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

BUTELIUKO ETIKETĖ (30 arba 100 plėvele dengtų tablečių)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg plėvele dengtos tabletės
klopidogrelis
Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

30 tablečių HDPE buteliuke:

Sunaikinti praėjus 30 dienų po pirmojo atidarymo.

100 tablečių HDPE buteliuke:

Sunaikinti praėjus 100 dienų po pirmojo atidarymo.

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

30 plėvele dengtų tablečių

100 plėvele dengtų tablečių

6. KITA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Vaistinis preparāts neberegistrēots

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg plėvele dengtos tabletės klopidogrelis

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

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

Lapelio turinys

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

1. Kas yra Clopidogrel Teva Pharma B.V. ir kam jis vartojamas

Clopidogrel Teva Pharma B.V. sudėtyje yra klopidogrelis ir jis priklauso vaistų, vadinamų trombocitų agregacijos inhibitoriais, grupei. Klopidogrelis slopina tam tikrų Jūsų kraujo ląstelių, vadinamų trombocitais, sulipimą tarpusavyje ir kraujo krešulių, galinčių sustabdyti kraujo tekėjimą į svarbias Jūsų kūno dalis, įskaitant širdį ir smegenis, susidarymą.

Jei Jums yra arterijų sukietėjimas (aterosklerozė), yra padidinta rizika susidaryti kraujo krešuliams kraujagyslėse. Clopidogrel Teva Pharma B.V. suaugusiems pacientams mažina kraujo krešulių susidarymo riziką ir sumažina tokių sunkių būklių, kaip širdies priepuolis ir insultas, galimybę.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. Jums paskirtas dėl to, kad:

- Jūsų arterijos sukietėjusios ir Jums neseniai buvo širdies priepuolis, insultas ar sergate taip vadinamąja periferinių arterijų liga (kraujagyslių, išskyrus širdies ir smegenų, ligos).
- Jums jau buvo stiprus krūtinės skausmas, vadinamas nestabilia krūtinės angina, arba miokardo infarktas. Gydydamas tokią būklę, gydytojas į užsikišusią ar susiaurėjusią arteriją gali įstatyti stentą, kad būtų atkurta veiksminga kraujotaka. Gydytojas galbūt jums paskyrė acetilsalicilo rūgštis (ji vartojama skausmui bei karščiavimui mažinti, taip pat kraujo krešulių susidarymo profilaktikai).
- 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 Teva Pharma B.V. Jei Jūs negalite vartoti geriamųjų antikoagulantų ir nėra kraujavimo pavojaus, gydytojas Jums paskyrė Clopidogrel Teva Pharma B.V. ir acetilsalicilo rūgštį.

2. Kas žinotina prieš vartojant Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. vartoti negalima

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

Jeigu manote, kad Jums yra viena iš aukščiau paminėtų būklių, arba jeigu abejojate, prieš vartodami Clopidogrel Teva Pharma B.V. pasitarkite su savo gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdami vartoti šį vaistą pasakykite savo gydytojui, jeigu:

- Jums yra padidėjęs kraujavimo pavojus, pavyzdžiui:
 - neseniai buvote labai susižeidęs;
 - neseniai Jums buvo atlikta operacija ar planuojama daryti operaciją (įskaitant dantų);
 - sergate kraujo liga, dėl kurios yra vidinio kraujavimo (kraujavimo organizmo viduje) pavojus;
 - sergate kita liga, dėl kurios Jums yra vidinio kraujavimo pavojus (pavyzdžiui, skrandžio opa arba žaizda akies viduje);
- Jūsų smegenų arterijoje yra krešulys (išeminis insultas), kuris atsirado per paskutiniąsias septynias dienas;
- sergate kepenų ar inkstų liga.
- jeigu Jums yra buvusi alergija arba alerginė reakcija bet kuriam vaistui, kuriuo gydoma Jūsų liga.

Kol vartojate Clopidogrel Teva Pharma B.V.:

- Jūs turite pasakyti gydytojui, jeigu Jums planuojama daryti operaciją (įskaitant dantų);
- Jūs turite taip pat nedelsdami pasakyti gydytojui, jeigu pasireiškė būklė (žinoma kaip trombinė trombocitopeninė purpura), kuriai būdingas pasikeitęs elgesys, galvos skausmas, koma, regėjimo sutrikimai, traukulių priepuoliai, inkstų nepakankamumas, karščiavimas, didelis nuovargis, silpnumas arba kraujavimas į skrandį, žarnyną arba po oda (įskaitant smulkias raudonas dėmeles arba dideles mėlynės) (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- Jeigu įsipjovėte ar susižeidėte, kraujavimas gali tęstis ilgiau negu įprastai. Tai susiję su vaisto veikimo mechanizmu ir taip užkertamas kelias kraujo krešulių formavimuisi. Mažos žaizdelės, pavyzdžiui, įsipjovus skutantis, rūpesčių nekelia. Vis dėlto, jei Jums neramu dėl kraujavimo, iš karto kreipkitės į gydytoją (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- Jūsų gydytojas gali paskirti Jums kraujo tyrimus;

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima duoti vaikams, nes jis bus neveiksmingas.

Kiti vaistai ir Clopidogrel Teva Pharma B.V.

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

Pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate arba neseniai vartojote bet kurį iš šių vaistinių preparatų:

- Geriamųjų antikoagulantų (geriamųjų vaistų, mažinančių kraujo krešumą), pvz., varfarino. Jų vartoti kartu su Clopidogrel Teva Pharma B.V. nerekomenduojama.
- Glikoproteino IIb/IIIa inhibitorių (vaistų, mažinančių kraujo krešumą), pavyzdžiui, abciksimabo, eptifibatido arba tirofibano.
- Heparino (vaisto, mažinančio kraujo krešumą).
- Vaistų, vartojamų kraujo krešulių suskaidymui (pvz., alteplazės ir streptokinazės).
- Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (vaistų, vartojamų raumenų ar sąnarių skausmingų uždegiminių ligų gydymui), pvz., ibuprofeno, diklofenako ir meloksikamo.
- Omeprazolo, ezomeprazolo arba cimetidino, vaistų nuo skrandžio veiklos sutrikimo.
- Flukonazolo, vorikonazolo, ciprofloksacino ar chloramfenikolio, vartojamų bakterinei ar grybinei infekcijai gydyti;
- Karbamazepino ar okskarbazepino, vartojamų epilepsijai gydyti;

- Tiklopidino ar kitų trombocitų agregaciją slopinančių vaistų.
- Selektivių serotonino reabsorbcijos inhibitorių (įskaitant, bet neapsiribojant fluoksetinu ar fluvoksaminu), paprastai vartojamų depresijai gydyti.
- Moklobemido, vartojamo depresijai gydyti.

Šių vaistų vartojimas kartu su Clopidogrel Teva Pharma B.V. gali padidinti kraujavimo riziką.

Jeigu Jums buvo krūtinės skausmas (nestabili krūtinės angina arba širdies infarktas), Jums gali būti paskirtas klopidogrelis kartu su acetilsalicilo rūgštimi, kuri vartojama skausmui bei karščiavimui mažinti. Retkarčiais vartojama acetilsalicilo rūgštis (ne daugiau kaip 1000 mg per 24 valandas) neturėtų sukelti problemų, tačiau kitomis aplinkybėmis ilgalaikis jos vartojimas turi būti aptartas su gydytoju.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. vartojimas su maistu ir gėrimais

Clopidogrel Teva Pharma B.V. galima vartoti su maistu arba nevalgius.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumo laikotarpiu šio vaisto vartoti nerekomenduojama.

Jei esate nėščia arba manote, kad pastojote, prieš Clopidogrel Teva Pharma B.V. vartojimą pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui. Jeigu pastojote Clopidogrel Teva Pharma B.V. vartojimo metu, nedelsdama pasitarkite su gydytoju, kadangi nėštumo metu vartoti Clopidogrel Teva Pharma B.V. nerekomenduojama.

Jei vartojate šį vaistą, nežindykite.

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

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Clopidogrel Teva Pharma B.V. neturėtų veikti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. sudėtyje yra laktozės

Jei gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistinį preparatą.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. sudėtyje yra hidrinto ricinų aliejaus

Jis gali sukelti skrandžio sutrikimų ir viduriavimą.

3. Kaip vartoti Clopidogrel Teva Pharma B.V.

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

Rekomenduojama dozė yra viena 75 mg tabletė per parą, užgeriant vandeniu ar kitu skysčiu. Vaistą reikia vartoti reguliariai kiekvieną dieną tuo pačiu metu. Vartoti galima su maistu arba nevalgius.

Jeigu Jums labai skaudėjo krūtinę (pasireiškė nestabili krūtinės angina arba ištiko širdies priepuolis), gydymo pradžioje gydytojas gali paskirti 300 mg vaisto dozę. Toliau įprastinė dozė yra viena 75 mg Clopidogrel Teva Pharma B.V. tabletė per parą.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. vartokite tiek laiko, kiek paskyrė Jūsų gydytojas.

Ką daryti pavartojus per didelę Clopidogrel Teva Pharma B.V. dozę

Jeigu Jūs (ar kas nors kitas) vienu kartu išgėrėte daug tablečių arba jei manote, kad kažkiek tablečių prarijo vaikas, nedelsdami kreipkitės į artimiausios ligoninės neatidėliotinos pagalbos skyrių ar

gydytoją. Perdozavimas gali įtakoti padidėjusią kraujavimo riziką. Į ligoninę arba pas gydytoją pasiimkite su savimi šį pakuotės lapelį, likusias tabletes ir dėžutę, kad būtų aišku, kokių tablečių išgėrėte.

Pamiršus pavartoti Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Jei užmiršote išgerti vaisto, bet prisiminėte ne vėliau kaip po 12 valandų, iškart išgerkite praleistą dozę, o kitą gerkite įprastu laiku.

Jei užmiršote išgerti vaisto, bet prisiminėte vėliau negu po 12 valandų, praleiskite užmirštą dozę ir toliau vartokite kitą tabletę įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. vartokite tiek laiko, kiek nurodė gydytojas. Nenutraukite vaisto vartojimo pirmiausia nepasitarę su gydytoju.

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs. Jei Jums pasireiškė bet kuris iš toliau nurodytų simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

- Karščiavimas, infekcijos požymiai (pvz., gerklės skausmas), odos blyškumas arba didelis nuovargis. Tai gali būti dėl sumažėjusio kai kurių kraujo ląstelių kiekio.
- Elgesio pokyčiai, galvos skausmas, koma, regėjimo sutrikimai, traukuliai, inkstų nepakankamumas, karščiavimas, didelis nuovargis, silpnumas arba kraujavimas į skrandį, žarnyną arba po oda (įskaitant mažas raudonas dėmeles arba dideles mėlynes). Tai gali reikšti, kad Jums yra sunki būklė, vadinama trombine trombocitine purpura (retas kraujo krešėjimo sutrikimas, kuris sukelia daugybinių kraujo krešulių susidarymą visame kūne).
- Kepenų veiklos sutrikimo požymiai, pvz., odos arba akių baltymų pageltimas (gelta), susijusių arba nesusijusių su kraujavimu, kuris pasireiškia raudonais taškeliais po oda, ir (arba) sumišimu (žr. 2 skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).
- Veido arba burnos išsinimas arba odos sutrikimai, tokie kaip bėrimas, niežėjimas arba pūslės odoje. Tai gali būti alerginės reakcijos požymiai.

Kraujavimas

Dažniausiai pasireiškęs šalutinis poveikis (pasireiškiantis nuo 1 iki 10 vartotojų iš 100) vaistų, kurių sudėtyje yra klopidogrelio, yra kraujavimas. Kraujuoti gali skrandyje arba žarnyne, gali atsirasti mėlynės, hematomos (neįprastas kraujavimas arba kraujavimas po oda), kraujavimas iš nosies arba kraujas šlapime. Retai pasitaiko kraujavimas akyje, į kaukolės ertmę, pilvą, plaučius arba sąnarius.

Jei įsipjaunate ar kitaip susižeidžiate, gali truputį ilgiau negu paprastai kraujuoti. Tai susiję su vaisto poveikiu. Maži įsipjovimai ar žaizdelės, pavyzdžiui, įsipjovimas skutantis, rūpesčių nekelia. Tačiau jeigu Jūs abejojate, jeigu kraujavimas tampa stiprus arba pastebite neįprastą kraujavimą iš neįprastų kūno vietų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją (žr. 2 skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

Pastebėti šalutiniai poveikiai:

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- Mėlynės, hematoma (neįprastas kraujavimas po oda), kraujavimas iš nosies, kraujavimas į skrandį arba į žarnyną, sustiprėjęs kraujavimas iš durtinių žaizdų.
- Viduriavimas, pilvo skausmas, virškinimo sutrikimas ir rėmuo.

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

- Galvos skausmas ir svaigimas.
- Užsitęsęs kraujavimas, kraujavimas į kaukolės ertmę, kraujavimas į akį, kraujas šlapime ir(arba) purpura (raudonos dėmės odoje, atsiradusios dėl kraujavimo po oda).
- Bėrimas, niežulys, neįprastas lytėjimo pojūtis.
- Opos skrandyje ir plonojoje žarnoje, pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, dujų susikaupimas ir skrandžio uždegimas, dėl kurio atsiranda pykinimas, netenkama apetito ir atsiranda nemalonūs pojūtis pavalgius.
- Trombocitų sumažėjimas kraujyje, dėl ko padidėja kraujavimo arba kraujosruvų tikimybė.
- Kraujo sutrikimai, įskaitant baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimą kraujyje, dėl ko padidėja infekcijų tikimybė.

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

- Tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas kraujyje, dėl ko padidėja infekcijų tikimybė (neutropenija).
- Galvos sukimasis (galvos svaigimas, lydimas sukimosi pojūčio).
- Kraujavimas į pilvo ertmę.

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

- Sunki būklė, vadinama trombine trombotine purpura (retas kraujo krešėjimo sutrikimas, kuris sukelia daugybinių kraujo krešulių susidarymą visame kūne). Šios būklės požymiai gali būti pasikeitęs elgesys, galvos skausmas, koma, regėjimo sutrikimai, traukulių priepuoliai, inkstų nepakankamumas, karščiavimas, didelis nuovargis, silpnumas, kraujavimas į skrandį, žarnyną arba odą (įskaitant mažas raudonas dėmeles arba dideles mėlynes).
- Žymus tam tikrų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas kraujyje, dėl kurio padidėja kraujavimo ir kraujosruvų rizika, padidėja infekcijų rizika, išblyksta oda, atsiranda didelis nuovargis.
- Išplitę alerginės reakcijos (pvz., bendrasis karščio pojūtis su staiga atsiradusia bloga bendrąja savijauta ir apalpinimas) dėl kurių atsiranda kvėpavimo sutrikimų, burnos patinimas arba uždegimas, odos alergija, pūslės odoje.
- Sumišimas arba haliucinacijos.
- Skonio sutrikimai.
- Burnos uždegimas (stomatitas)
- Kraujagyslių uždegimas, sumažėjęs kraujospūdis.
- Odos ir akių baltymų pageltimas (gelta).
- Kraujavimas į plaučius, gerklę, skrandį arba žarnyną, pilvo ertmę arba į sąnarius.
- Pooperacinių žaizdų kraujavimas arba kitoks smarkus kraujavimas.
- Stiprus pilvo skausmas su nugaros skausmu arba be jo, sąnarių ir raumenų skausmas.
- Viduriavimas.
- Karščiavimas.
- Tam tikrų kraujo ir šlapimo sudedamųjų dalių kiekio pokyčiai. Jie gali būti nustatomi atliekant kraujo arba šlapimo tyrimus.

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 Teva Pharma B.V.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

30 tablečių HDPE buteliukuose:

Nesuvartotas tabletes reikia sunaikinti praėjus 30 dienų po pirmojbuteliuko atidarymo.

100 tablečių HDPE buteliukuose:

Nesuvartotas tabletes reikia sunaikinti praėjus 100 dienų po pirmojo buteliuko atidarymo.

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Clopidogrel Teva Pharma B.V. sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra klopidogrelis. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg klopidogrelio (vandenilio bromido pavidalu).
- Kitos pagalbinės tablečių branduolio medžiagos (žr. 2 skyrių „Clopidogrel Teva Pharma B.V. sudėtyje yra laktozės“ ir „Clopidogrel Teva Pharma B.V. sudėtyje yra hidrinto ricinų aliejaus“). yra laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, hidfoksipropilceliuliozė (E463), krospovidonas (A tipo), hidrintas ricinų aliejus ir natrio laurilsulfatas. Pagalbinės tablečių plėvelės medžiagos yra laktozė monohidratas, hipromeliozė (E464), titano dioksidas (E171), makrogolis 4000, raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172), indigokarminas (E132).

Clopidogrel Teva Pharma B.V. išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg plėvele dengtos tabletės yra nuo šviesiai rausvos iki rausvos spalvos, plėvele dengtos, kapsulės formos tabletės. Vienoje pusėje įspausta „C75“, kita pusė lygi.
- Clopidogrel Teva Pharma B.V. tiekiamas nulupamomis perforuotomis aliuminio/aliuminio lizdinėmis plokštelėmis, kuriose yra 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 arba 100x1 tabletė; perforuotomis aliuminio/aliuminio lizdinėmis plokštelėmis, kuriose yra 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 arba 100x1 tabletė arba HDPE buteliukais su polipropileno kamšteliu arba nuo vaikų apsaugotu polipropileno kamšteliu ir silikagelio sausikliu, kuriose yra 30 arba 100 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

- Instrukcija, kaip atskirti tabletę nuo dvisluoksnės juostelės, pateikiama ant nulupamų lizdinių plokštelių kartono dėžutės.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Rinkodaros teisės turėtojas

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nyderlandai

Gamintojai

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen
Vegrija

TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park,
Eastbourne,
East Sussex,
BN22 9AG
Jungtinė Karalystė

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem,
The Netherlands

TEVA Santé SA
Rue Bellocier,
89107 Sens
Prancūzija

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 731 402 02

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

L-Irlanda
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Nederland

Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

España

Teva Pharma, S.L.U
Tél: +(34) 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel:+ 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0) 51 321 740

Ísland

Finnland
ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900.

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) (0) 1977 628500

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

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