

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Plavix 75 mg plėvele dengtos tabletės

Plavix 300 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Plavix 75 mg plėvele dengtos tabletės

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

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 3 mg laktozės ir 3,3 mg hidrinto ricinų aliejaus.

Plavix 300 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg klopidogrelio (*clopidogrelum*) (vandenilio sulfato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 12 mg laktozės ir 13,2 mg hidrinto ricinų aliejaus.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Plavix 75 mg plėvele dengtos tabletės

Rožinės, apvalios, abipus išgaubtos, vienoje jų pusėje įspausta „75“, kitoje – „1171“.

Plavix 300 mg plėvele dengtos tabletės

Rožinės, pailgos, vienoje jų pusėje įspausta „300“, kitoje – „1332“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

*Antrinė aterotrombozės reiškinių profilaktika*

Klopidogrelis vartojamas:

- Suaugusiems pacientams, sergantiems miokardo infarktu (nuo kelių iki 35 parų), išeminiu insultu (nuo 7 parų iki mažiau nei 6 mėnesių) ar nustatyta periferinių arterijų liga.
- Suaugusiems pacientams, sergantiems ūminiu koronariniu sindromu:
  - Ūminiu koronariniu sindromu be ST segmento pakilimo (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

- Suaugusiesiems ir senyviems pacientams

#### Plavix 75 mg plėvele dengtos tabletės

Klopidogrelis reikia vartoti po 75 mg kartą per parą.

#### Plavix 300 mg plėvele dengtos tabletės

Ši 300 mg klopidogrelis tabletė yra skirta prisotinamosios dozės taikymui.

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 klopidogrelis 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. Klopidogrelis ir ASR derinio vartojimo ilgiau kaip keturias savaites nauda netirta (žr. 5.1 skyrių).

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

Praleidus dozę:

- Jei praėjo mažiau nei 12 valandų nuo nustatyto vaistinio preparato vartojimo laiko, pacientai turi išgerti dozę nedelsiant, o sekančią dozę gerti įprastu nustatyto laiku.
  - Jei praėjo daugiau nei 12 valandų, pacientai turi išgerti sekančią dozę įprastu nustatyto laiku ir nevartoti dvigubos dozės.
- Vaikų populiacija  
Klopidogrelis saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų 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).

### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Galima vartoti nepriklausomai nuo valgio.

### 4.3 Kontraindikacijos

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

### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

#### *Kraujavimas ir hematologiniai sutrikimai*

Jei gydant atsiranda klinikinių kraujavimo simptomų, reikia nedelsiant nustatyti kraujo ląstelių kiekį ir/arba atlikti kitus reikiamus tyrimus, nes vaistinis preparatas kelia kraujavimo pavojų ir sukelia nepageidaujamas hematologines reakcijas (žr. 4.8 skyrių). Klopido­gre­lį, kaip ir kitus antitrombocitinius vaistinius preparatus, turi atsargiai vartoti pacientai, kuriems gali būti padidėjęs kraujavimo pavojus po traumos, operacijos arba dėl kitokios pat­lo­ginės būklės, taip pat pacientai, gydomi ASR, heparinu, glikoproteino IIb/IIIa inhibitoriais ar nesteroidiniais vaistinia­is preparatais nuo uždegimo (NVNU), įskaitant Cox-2 inhibitorius, arba selektyviais serotonininio reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI), arba kitais vaistinia­is preparatais, susijusiais su kraujavimo rizika, pvz., pentoksifilinu (žr. 4.5 skyrių). 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 stomatologui, kad vartoja klopido­gre­lį. Klopido­gre­lis ilgina kraujavimo laiką, todėl jį turi atsargiai vartoti pacientai, kuriems yra didesnis kraujavimo pavojus (ypač kraujavimo iš virškinimo trakto ir į akis).

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

#### *Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP)*

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

#### *Įgyta hemofilija*

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

#### *Citochromas 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).

#### *CYP2C8 substratai*

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

#### *Kryžminės reakcijos vartojant tienopiridinų*

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

#### *Inkštų sutrikimas*

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

#### *Kepenų sutrikimas*

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

#### *Pagalbinės medžiagos*

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

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

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika**

*Vaistiniai preparatai, susiję su kraujavimo rizika.* Dėl galimo adityvaus poveikio padidėja kraujavimo rizika. Vaistinių preparatų, kurie yra susiję su kraujavimo rizika, kartu su klopidogreliu būtina vartoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

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

*Glikoproteino IIb/IIIa inhibitoriai.* Pacientams, 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 klopidogreliu vieną parą dukart pavartojus po 500 mg ASR, klopidogrelis sukeltas kraujavimo laiko pailgėjimas reikšmingai nepadidėja. Galima farmakodinaminė klopidogrelis 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 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.* 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 reikia 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 klopidogrelis metabolito koncentraciją. Klinikinė šios sąveikos reikšmė nežinoma. Atsargumo dėlei neturėtų būti skatinama kartu vartoti stiprių ar vidutinio stiprumo CYP2C19 inhibitorių (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

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

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 vaistinių preparatų vartojimo, sumažėja aktyvaus klopidogrelis metabolito ekspozicija 45 % (vartojant įsotinimo dozę) ir 40 % (vartojant palaikomąją dozę). Tai buvo susiję su trombocitų agregacijos slopinimo sumažėjimu 39 % (vartojant įsotinimo dozę) ir 21 % (vartojant palaikomąją dozę). Tikėtina, kad ezomeprazolas su klopidogreliu sąveikauja panašiai.

Stebėjimo ir klinikinų tyrimų metu gauti prieštaringi duomenys dėl šios farmakokinetinės (FK) ir farmakodinaminės (FD) sąveikos klinikinės reikšmės pagrindinių širdies ir kraujagyslių reiškinių 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 ar antacidiniai preparatai veikia klopidogrelio antitrombotinį 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.

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

Be aprašytosios specifinės vaistinių preparatų sąveikos, klopidogrelio sąveikos tyrimų su kitais vaistiniais preparatais, dažnai vartojamais aterotrombozinei ligai gydyti, neatlikta. Tačiau klopidogrelio klinikiniuose tyrimuose dalyvavę 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 Plavix vartojimo laikotarpiu maitinimo krūtimi tęsti nerekomenduojama.

##### *Vaisingumas*

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad klopidogrelis vaisingumo neveikia.

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Klopidogrelis gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

### *Saugumo duomenų santrauka*

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

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

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

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

ACTIVE-A klinikiniame tyrime 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: dažnos ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), nedažnos ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), retos ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), labai retos ( $< 1/10\ 000$ ), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.



<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Dažni</b>	<b>Nedažni</b>	<b>Reti</b>	<b>Labai reti, dažnis nežinomas*</b>
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija	Neutropenija, įskaitant sunkią neutropeniją	Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP) (žr. 4.4 skyrių), aplastinė anemija, pancitopenija, agranulocitozė, sunki trombocitopenija, įgyta hemofilija, granulocitopenija, mažakraujystė.
Širdies sutrikimai				<i>Kounis</i> sindromas (vazospastinė alerginė krūtinės angina / alerginis miokardo infarktas), pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijai į klopidogrelį*
Imuninės sistemos sutrikimai				Seruminė liga, anafilaktoidinės reakcijos, kryžminės padidėjusio jautrumo vaistiniam preparatui reakcijos vartojant tienopiridinų (pvz., tiklopidino, prazugrelio) (žr. 4.4 skyrių)*, insulino autoimuninis sindromas, kuris gali sukelti sunkią hipoglikemiją, ypač HLA DRA4 potipį turintiems pacientams (jis dažnesnis japonų populiacijoje)*
Psichikos sutrikimai				Haliucinacijos, sumišimas
Nervų sistemos sutrikimai		Kraujavimas į kaukolės ertmę (kai kurie atvejai buvo mirtini), galvos skausmas, parestezija, svaigulys		Skonio jutimo sutrikimai, ageuzija
Akių sutrikimai		Kraujavimas akyse (junginėje, akies obuolyje, tinklainėje).		
Ausų ir labirintų sutrikimai			Galvos sukimasis	
Kraujagyslių sutrikimai	Hematoma			Sunkus kraujavimas, kraujavimas iš operacinės žaizdos, vaskulitas, hipotenzija

Organų sistemų klasė	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti, dažnis nežinomas*
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kraujavimas iš nosies			Kraujavimas kvėpavimo sistemoje (kraujas skrepliuose, kraujavimas plaučiuose), bronchų spazmas, intersticinis pneumonitas, eozinofilinė pneumonija
Virškinimo trakto sutrikimai	Kraujavimas virškinimo trakte, viduriavimas, pilvo skausmas, dispepsija	Skrandžio opa ir dvylikapirštės žarnos opa, gastritas, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, vidurių pūtimas	Kraujavimas retroperitoniniame tarpe	Kraujavimas virškinimo trakte ir retroperitoniniame tarpe (kai kuriais atvejais pasibaigęs mirtimi), pankreatitas, kolitas (įskaitant opinį ar limfocitinį kolitą), stomatitas.
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				Ūmus kepenų funkcijos nepakankamumas, hepatitas, nenormalūs kepenų veiklos tyrimų rezultatai.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Kraujosruvos	Išbėrimas, niežulys, kraujavimas odoje (purpura)		Pūslinis dermatitas (toksinė epidermio nekrolizė, <i>Stevens Johnson</i> sindromas, daugiaformė eritema, ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė (ang. <i>acute generalised exanthematous pustulosis</i> , AGEP)), angioedema, vaistinių preparatų sukeltas padidėjusio jautrumo sindromas, vaistinių preparatų sukeltas išbėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais ( <i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i> , DRESS), eritematozinis išbėrimas arba ekfoliacija, dilgėlinė, egzema, paprastoji kerpligė.
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai			Ginekomastija	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				Kraujavimas į skeletą ar raumenis (hemartrozė), artritas, sąnarių skausmas, raumenų skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Hematurija		Glomerulonefritas, padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje,
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo	Kraujavimas dūrio vietoje			Karščiavimas

Organų sistemų klasė	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti, dažnis nežinomas*
vietos pažeidimai				
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 vaistinio preparato pirmtakas, kurio vienas iš metabolitų slopina trombocitų agregaciją. Klopidogrelis CYP450 fermento pagalba verčiamas veikliu jo metabolitu, kuris slopina trombocitų agregaciją. Klopidogrelis pasirinktinai slopina adenosindifosfato (ADP) jungimąsi prie trombocitų P2Y<sub>12</sub> receptorių, ADP negali aktyvinti GPIIb/IIIa komplekso, dėl to slopinama trombocitų agregacija.

Dėl negrįžtamo jungimosi, paveikti trombocitai pakinta visai jų gyvavimo trukmei (apytiksliai 7-10 parų) ir trombocitų veikla sunormalėja tik pasigaminus naujiems trombocitams. Blokuodamas trombocitų aktyvinimą atsipalaidavusiu ADP, 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 88 000 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 19 185 pacientai, kuriems buvo aterotrombozė: neseniai įvykęs miokardo infarktas (< 35 dienos) arba išeminis insultas (prieš 7 ar daugiau dienų, bet mažiau negu prieš 6 mėnesius) arba nustatyta periferinių arterijų liga (PAL). Visi klinikinio stebėjimo dalyviai buvo randomizuoti: 1-3 metus viena dalis pacientų kasdien gėrė 75 mg klopidogrelis, kita dalis - 325 mg ASA. Dauguma pacientų pirmosiomis dienomis po ūminio miokardo infarkto buvo gydyti ASR.

Klopidogrelis reikšmingai mažino naujų išeminių reiškinių (miokardo infarkto, išeminio insulto ir mirčių nuo kraujagyslių ligų) dažnumą, lyginant su ASR. Atliekant analizę paaiškėjo, kad klopidogreliu gydytiems pacientams buvo 939, o ASR gydytiems pacientams – 1 020 reiškinių (santykinis rizikos sumažėjimas (SRS) 8,7 % [95 % PI: 0,2-16,4]; p = 0,045); tai reiškia, kad iš 1 000 pacientų, gydytų dvejus metus, papildomai 10 pacientų (PI : 0-20) buvo apsaugoti nuo naujo išeminio 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 = 7,3 %, PI nuo -5,7 iki 18,7 [p=0,258]). Pacientų, kuriuos neseniai buvo ištikęs miokardo infarktas, gydymas klopidogreliu buvo ne toks veiksmingas kaip ASR, bet skirtumas statistiškai nereikšmingas (SRS = -4,0 %, PI nuo -22,5 iki 11,7 [p=0,639]). Be to, pogrupių pagal amžių analizė parodė, kad teigiamas klopidogrelis poveikis vyresniems kaip 75 metų pacientams buvo mažesnis negu 75 metų ir jaunesniems pacientams.

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

### *Ūminis vainikinių arterijų sindromas*

CURE tyrimas apėmė 12 562 pacientus, kuriems buvo nesusijęs su ST tarpo pakilimu ūminis vainikinių arterijų sindromas (nestabili krūtinės angina arba miokardo infarktas, nesusijęs su Q banga) ir nuo paskutinio krūtinės skausmo priepuolio ar išemijos simptomų pradžios nebuvo praėjusios 24 valandos. Pacientams turėjo būti EKG pokyčių, rodančių naują išemiją, arba bent dukart padidėjęs, palyginti su viršutine normos riba, širdies fermentų ar troponino I arba T kiekis. Randomizuoti pacientai buvo gydomi klopidogreliu (prisotinimo 300 mg doze, paskui po 75 mg per parą) ir ASR (75-325 mg kartą per parą) (6 259 pacientai) arba placebo ir ASR (6 303 pacientai) kartu su įprastiniais vaistinėmis preparatais. Gydymo trukmė – iki vienerių metų. Atliekant CURE tyrimą 823 pacientai (6,6 %) taip pat buvo gydomi GPIIb/IIIa receptorių antagonistais. Heparinai gydyti daugiau kaip 90 % pacientų; šis gydymas reikšmingai nekeitė santykinio kraujavimų dažnumo, būdingo 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 perkutatinė transliumininė 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 trombolizininiais vaistiniaisiais 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 1 035 (16,5 %), o placebo gydytų grupėje – 1 187 (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, 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 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 = 1 752) arba placebo (n = 1 739), kartu su abiem vaistiniaisiais preparatais skiriant ASR (nuo 150 iki 325 mg prisotinimo dozė, po to nuo 75 iki 162 mg dozė per parą), fibrinolizinį preparatą ir, kai tiko, hepariną. Pacientai buvo stebimi 30 dienų. Pirminis tyrimo tikslas (pagrindinė vertinamoji baigtis) buvo arba angiogramoje prieš išmetimą matomas infarktą sukėlusios užsikimšusios arterijos vaizdas, arba mirties, arba prieš vainikinių arterijų angiografiją pasikartojusio MI atvejis. Pacientams, kurie nepergyveno angiografijos, pirminis tyrimo tikslas buvo mirtis arba iki aštuntosios dienos ar iki išrašymo iš ligoninės pasikartojęs MI. 19,7 % pacientų populiacijos buvo moterys, 29,2 % - 65 metų ir vyresni tiriamieji. 99,7 % pacientų gavo fibrinolitikų (fibrinui specifinius 68,7 %, fibrinui nespecifinius 31,1 %), 89,5 % - hepariną, 78,7 % - betablokatorių, 54,7 % - AKF inhibitorių ir 63 % - statinų.

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

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

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

#### Gydymo P2Y<sub>12</sub> slopinančiomis medžiagomis silpninimas esant ūminiam vainikinių arterijų sindromui (ŪVAS)

Gydymo keitimas klopidogreliu kartu su aspirinu (acetilsalicilo rūgštimi) vietoj stipresnio poveikio P2Y<sub>12</sub> receptorių inhibitoriaus po ūminės ŪVAS fazės tirtas dviejų atsitiktinių imčių tyrėjų inicijuotų tyrimų (TIT), TOPIC ir TROPICAL-ACS metu, vertinant klinikinį baigčių duomenis.

Klinikinė stipresnių P2Y<sub>12</sub> inhibitorių tikagreloro ir prazugrelolio vartojimo nauda, nustatyta jų pagrindinių klinikinų tyrimų metu, yra susijusi su reikšmingu kartotinių išemijos reiškinių (įskaitant ūminę ir poūmę stento trombozę (ST), miokardo infarktą (MI) ir ūminę revaskuliarizaciją) rizikos sumažėjimu. Nors palankus išemijos reiškinių riziką mažinantis poveikis išliko stabilus pirmaisiais metais, didesnis išemijos pasikartojimo po ŪVAS rizikos sumažėjimas stebėtas pirmosiomis dienomis po gydymo pradžios. Priešingai, *post-hoc* analizės parodė statistiškai reikšmingą kraujavimo rizikos padidėjimą vartojant stipresnių P2Y<sub>12</sub> inhibitorių ir toks poveikis dažniausiai pasireiškė palaikomosios fazės metu, praėjus pirmajam mėnesiui po ŪVAS. TOPIC ir TROPICAL-ACS buvo suplanuoti siekiant iširti, kaip sumažinti kraujavimo reiškinių riziką išlaikant veiksmingumą.

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

Į šį tyrėjo inicijuotą atsitiktinių imčių atvirą tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems pasireiškė ŪVAS ir kuriems reikėjo atlikti perkutaninę vainikinių arterijų intervenciją (PVAI). Aspiriną ir stipresnį P2Y<sub>12</sub> blokatorių vartojantys pacientai, kuriems neatsirado nepageidaujamų reiškinių, vietoj minėtų vaistinių preparatų pradėjo vartoti fiksuotų dozių aspirino ir klopidogrelio derinį (susilpnintas dvigubas antitrombocitinis gydymas (DATG)) arba tęsė tokį patį gydymą (nekeistas DATG).

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

Pagrindinė vertinamoji baigtis (ją sudarė kardiovaskulinė mirtis, insultas, skubi revaskuliarizacija ir  $\geq 2$  klasės kraujavimas pagal BARC (kraujavimo akademinų tyrimų konsorciumo, angl. *Bleeding Academic Research Consortium*) klasifikaciją 1 metų laikotarpiu po ŪVAS) pasireiškė 43 pacientams (13,4%) susilpninto DATG grupėje ir 85 pacientams (26,3%) nekeisto DATG grupėje (p<0,01). Šį statistiškai reikšmingą skirtumą daugiausia lėmė mažesnis kraujavimo reiškinių skaičius; išemijos baigčių dažnis nesiskyrė (p=0,36), o  $\geq 2$  klasės kraujavimas pagal BARC klasifikaciją rečiau pasireiškė susilpninto DATG grupėje (4,0%), palyginti su 14,9% nekeisto DATG grupėje (p<0,01). Kraujavimo reiškiniai, apibūdinti kaip bet koks kraujavimas pagal BARC klasifikaciją, pasireiškė 30 pacientų (9,3%) susilpninto DATG grupėje ir 76 pacientams (23,5%) nekeisto DATG grupėje (p<0,01).

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

Į šį atsitiktinių imčių atvirą tyrimą buvo įtraukti 2 610 pacientų, kuriems buvo ŪVAS su teigiamais biožymenimis ir buvo atlikta sėkminga PVAI. Pacientai buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir vartojo arba 5 mg arba 10 mg prazugrelio per parą (0-14 dienomis) (n=1309), arba 5 mg arba 10 mg prazugrelio per parą (0-7 dienomis), vėliau gydymą silpninant ir vartojant 75 mg klopidogrelio per parą (8-14 dienomis) (n=1309) kartu su ASR (<100 mg per parą). 14 dieną buvo atliktas trombocitų funkcijos tyrimas (PFT). Vien prazugreliu gydyti pacientai jo vartojimą tęsė 11,5 mėnesio.

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

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

#### *Prieširdžių virpėjimas*

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

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

ACTIVE-A (n=7 554) buvo multicentrinis, randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kurio metu buvo lyginama 75 mg klopidogrelio paros dozė vartojama kartu su ASR (n=3772) ir placebo vartojama kartu su ASR (n=3 782). Rekomenduojama ASR dozė buvo nuo 75 mg iki 100 mg per parą. Pacientai buvo gydomi iki 5 metų.

ACTIVE programos metu randomizuoti tie pacientai, kuriems buvo dokumentais pagrįstas PV, t.y. per paskutinius 6 mėnesius buvo nuolatinis PV arba mažiausiai 2 pasikartojantys PV epizodai ir kurie turėjo mažiausiai vieną iš šių rizikos veiksnių: vyresnis nei 75 metų amžius arba amžius nuo 55 iki 74 metų ir arba cukrinis diabetas, kurį reikia gydyti vaistiniais preparatais, arba dokumentais pagrįsti anksčiau buvęs MI ar vainikinių arterijų liga; gydyta sisteminė hipertenzija; buvęs insultas, buvęs praeinantis galvos smegenų išemijos priepuolis arba ne CNS sistemos embolija, kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas kai kairiojo skilvelio išmetimo frakcija < 45 %; arba dokumentais pagrįsta periferinių kraujagyslių liga. Vidutinis balas pagal CHADS<sub>2</sub> 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 10<sup>9</sup>/l), būtinybė

vartoti klopidoгреlio ar geriamųjų antikoagulantų (GA) bei bet kurios iš dviejų medžiagų netoleravimas.

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

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

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

#### *Vaikų populiacija*

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

Atsitiktinių imčių dvigubai koduoto paralelinių grupių tyrimo (CLARINET) metu 906 pediatriniai pacientai (naujagimiai ir kūdikiai), kurie sirgo cianozę sukeliančia įgimta širdies liga ir kurių būklė buvo palengvinta padarant šuntą tarp sisteminės ir plaučių arterinės kraujotakos, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir vartojo arba 0,2 mg/kg kūno svorio klopidoгреlio 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%] klopidoгреlio vartojusių pacientų grupėje ir 90 [20,5%] placebo vartojusių pacientų grupėje) (žr. 4.2 skyrių). Kraujavimas buvo reakcija, apie kurią dažniausiai pranešta ir klopidoгреlio, ir placebo vartojusių pacientų grupėje, tačiau kraujavimo dažnis tarp grupių reikšmingai nesiskyrė. Šio tyrimo ilgalaikio saugumo stebėjimo dalies metu 26 pacientai, kurie sukakus 1 metams vis dar turėjo šuntą, klopidoгреlio vartojo iki 18 mėnesių amžiaus. Jokių naujų su saugumu susijusių problemų šiuo ilgalaikio stebėjimo laikotarpiu neiškilo.

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

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### *Absorbcija*

Vienkartinai ir kartotinai geriamas po 75 mg per parą klopidoгреlis greitai absorbuojamas. Didžiausia nepakitusio klopidoгреlio 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*

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

### *Biotransformacija*

Klopidogrelis intensyviai metabolizuojamas kepenyse. *In vitro* ir *in vivo* klopidogrelis 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 klopidogrelis verčiamas į tarpinį metabolitą 2-okso-klopidogrelį. Toliau vyksta tarpinio metabolito 2-okso-klopidogrelio metabolizmas ir susidaro veiklusis klopidogrelio metabolitas – tiolio darinys. Veiklusis metabolitas susidaro daugiausia veikiant CYP2C19 ir prisidedant keliems kitiems CYP fermentams, įskaitant CYP1A2, CYP2B6 ir CYP3A4. Veiklusis tiolio metabolitas (išskirtas *in vitro*) greitai ir negrįžtamai jungiasi prie trombocitų receptorių, todėl slopina jų agregaciją.

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

### *Eliminacija*

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

### *Farmakogenetika*

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

Dėl CYP2C19\*1 alelio metabolizmas yra visiškai normalus, tuo tarpu dėl CYP2C19\*2 ir CYP2C19\*3 alelių jis būna sutrikęs. CYP2C19\*2 ir CYP2C19\*3 aleliai sudaro daugumą visų sutrikusios funkcijos alelių europidams (85 %) ir azijiečiams (99 %), kurių metabolizmas būna menkas. Kiti aleliai, įskaitant CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 ir \*8, kurie yra susiję su metabolizmo nebuvimu ar susilpnėjimu, yra retesni. Pacientas su menku metabolizmu turės du netekusius funkcijos alelius, kurie apibūdinti aukščiau.

Paskelbti CYP2C19 genotipų, lemiančių sutrikusį metabolizmą, dažniai yra vidutiniškai 2 % europidų, 4 % negridų ir 14 % kinų. Tyrimais galima nustatyti paciento CYP2C19 genotipą.

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

Remiantis anksčiau minėtais rezultatais, 6 tyrimų metu 335 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  $\mu$ M 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 klinikinei 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 klopidogrelio 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 klopidogrelio per parą. Be to, visi pacientai vaistinių preparatą toleruoja gerai.

#### *Kepenų veiklos sutrikimai*

Kartotinai vartojant po 75 mg klopidogrelio per parą 10 dienų, kai kepenų veikla labai sutrikusi, ADP sukeltas trombocitų agregacijos slopinimas yra panašus kaip ir sveikiems žmonėms. Vidutinis kraujavimo laiko pailgėjimas taip pat buvo panašus abiejose grupėse.

#### *Rasė*

CYP2C19 koduojančio alelio vyravimas, lemiantis vidutiniškai arba visiškai sutrikusį CYP2C19 fermento metabolizmą, skiriasi tam tikrose rasėse ar etninėse grupėse (žr. "Farmakogenetika"). Remiantis literatūra, duomenys apie Azijos populiaciją yra nepakankami, kad būtų galima įvertinti CYP genotipavimo reikšmę klinikinių reiškinių rezultatams.

### **5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys**

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

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

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

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

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

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

*Šerdis:*

Manitolis (E421)

Makrogolis 6 000

Mikrokristalinė celiuliozė

Hidrintas ricinų aliejus

Mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė

*Plėvelė:*

Hipromeliozė (E464)

Laktozė monohidratas

Triacetinas (E1518)

Titano dioksidas (E171)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

*Poliravimo medžiaga:*

Karnaubo vaškas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

PVC/PVDC/aliuminio folijos lizdines plokšteles laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Aliuminio folijos lizdinėms plokštelėms specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Plavix 75 mg plėvele dengtos tabletės

Kartono dėžutė, kurioje yra 7, 14, 28, 30, 84, 90 ir 100 plėvele dengtų tablečių PVC/PVDC ir aliuminio folijos arba tik aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutė, kurioje yra 50x1 plėvele dengtų tablečių PVC/PVDC ir aliuminio folijos arba tik aliuminio folijos perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

### Plavix 300 mg plėvele dengtos tabletės

Kartono dėžutė, kurioje yra 4x1, 10x1, 30x1 ir 100x1 plėvele dengtų tablečių aliuminio folijos perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Sanofi Clir SNC  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris  
Prancūzija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

### Plavix 75 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/98/069/001 – dėžutė, kurioje yra 28 plėvele dengtos tabletės PVC/PVDC/Al lizdinėse plokštelėse

EU/1/98/069/002 – dėžutė, kurioje yra 50x1 plėvele dengtų tablečių PVC/PVDC/Al lizdinėse plokštelėse

EU/1/98/069/003 – dėžutė, kurioje yra 84 plėvele dengtos tabletės PVC/PVDC/Al lizdinėse plokštelėse

EU/1/98/069/004 – dėžutė, kurioje yra 100 plėvele dengtų tablečių PVC/PVDC/Al lizdinėse plokštelėse

EU/1/98/069/005 – dėžutė, kurioje yra 30 plėvele dengtų tablečių PVC/PVDC/Al lizdinėse plokštelėse

EU/1/98/069/006 – dėžutė, kurioje yra 90 plėvele dengtų tablečių PVC/PVDC/Al lizdinėse plokštelėse

EU/1/98/069/007 - dėžutė, kurioje yra 14 plėvele dengtų tablečių PVC/PVDC/Al lizdinėse plokštelėse

EU/1/98/069/011 - dėžutė, kurioje yra 7 plėvele dengtos tabletės PVC/PVDC/Al lizdinėse plokštelėse

EU/1/98/069/013 – dėžutė, kurioje yra 28 plėvele dengtos tabletės aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

EU/1/98/069/014 – dėžutė, kurioje yra 50x1 plėvele dengtų tablečių aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

EU/1/98/069/015 – dėžutė, kurioje yra 84 plėvele dengtos tabletės aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

EU/1/98/069/016 – dėžutė, kurioje yra 100 plėvele dengtų tablečių aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

EU/1/98/069/017 – dėžutė, kurioje yra 30 plėvele dengtų tablečių aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

EU/1/98/069/018 – dėžutė, kurioje yra 90 plėvele dengtų tablečių aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

EU/1/98/069/019 - dėžutė, kurioje yra 14 plėvele dengtų tablečių aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

EU/1/98/069/020 - dėžutė, kurioje yra 7 plėvele dengtos tabletės aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

### Plavix 300 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/98/069/008 – dėžutė, kurioje yra 4x1 plėvele dengtos tabletės aliuminio folijos perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse

EU/1/98/069/009 - dėžutė, kurioje yra 30x1 plėvele dengtų tablečių aliuminio folijos perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse

EU/1/98/069/010 – dėžutė, kurioje yra 100x1 plėvele dengtų tablečių aliuminio folijos perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse

EU/1/98/069/012 – dėžutė, kurioje yra 10x1 plėvele dengtų tablečių aliuminio folijos perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse

#### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 1998 m. liepos 15 d.

Paskutinio perregistravimo data 2008 m. liepos 15 d.

#### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d

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

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

- Plavix 75 mg plėvele dengtos tabletės

Sanofi Winthrop Industrie  
1, Rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc cedex  
Prancūzija

Delpharm Dijon  
6, Boulevard de l'Europe  
F-21800 Quétigny  
Prancūzija

Sanofi Synthelabo Limited  
Edgefield Avenue  
Fawdon  
Newcastle upon Tyne NE3 3TT – UK  
Jungtinė Karalystė

Sanofi S.p.A.  
Strada Statale 17, Km 22  
67019 Scoppito (AQ) – Italija

Sanofi Winthrop Industrie  
30-36 avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours  
Prancūzija

- Plavix 300 mg plėvele dengtos tabletės

Sanofi Winthrop Industrie  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc cedex  
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 REGISTRUOTOJUI**

### **• 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, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Nereikia.



**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Plavix 75 mg plėvele dengtos tabletės  
clopidogrelum

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

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

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

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

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

28 plėvele dengtos tabletės  
50x1 plėvele dengtų tablečių  
84 plėvele dengtos tabletės  
100 plėvele dengtų tablečių  
30 plėvele dengtų tablečių  
90 plėvele dengtų tablečių  
14 plėvele dengtų tablečių  
7 plėvele dengtos tabletės

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPAŠTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje (PVC/PVDC/aliuminio folijos lizdinės plokštelės).  
Arba Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia (aliuminio folijos lizdinės plokštelės).

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

## 11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sanofi Clir SNC  
54, rue La Boétie – F-75008 Paris,  
Prancūzija

## 12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/98/0069/001 28 plėvele dengtos tabletės PVC/PVDC/Al lizdinėse plokštelėse  
EU/1/98/069/002 50x1 plėvele dengtų tablečių PVC/PVDC/Al lizdinėse plokštelėse  
EU/1/98/069/003 84 plėvele dengtos tabletės PVC/PVDC/Al lizdinėse plokštelėse  
EU/1/98/069/004 100 plėvele dengtų tablečių PVC/PVDC/Al lizdinėse plokštelėse  
EU/1/98/069/005 30 plėvele dengtų tablečių PVC/PVDC/Al lizdinėse plokštelėse  
EU/1/98/069/006 90 plėvele dengtų tablečių PVC/PVDC/Al lizdinėse plokštelėse  
EU/1/98/069/007 14 plėvele dengtų tablečių PVC/PVDC/Al lizdinėse plokštelėse  
EU/1/98/069/011 7 plėvele dengtos tabletės PVC/PVDC/Al lizdinėse plokštelėse  
EU/1/98/069/013 28 plėvele dengtos tabletės aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse  
EU/1/98/069/014 50x1 plėvele dengtų tablečių aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse  
EU/1/98/069/015 84 plėvele dengtos tabletės aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse  
EU/1/98/069/016 100 plėvele dengtų tablečių aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse  
EU/1/98/069/017 30 plėvele dengtų tablečių aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse  
EU/1/98/069/018 90 plėvele dengtų tablečių aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse  
EU/1/98/069/019 14 plėvele dengtų tablečių aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse  
EU/1/98/069/020 7 plėvele dengtos tabletės aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

## 13. SERIJOS NUMERIS

Lot:

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Plavix 75 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ**

**(LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE YRA 7, 14, 28 arba 84 tabletės)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Plavix 75 mg plėvele dengtos tabletės  
clopidogrelum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Sanofi Clir SNC

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KITA**

Kalendorinės dienos

P.  
A.  
T.  
K.  
Pn.  
Š.  
S.

1 savaitė

2 savaitė (tik 14, 28 arba 84 tablečių dėžutėms)

3 savaitė (tik 28, 84 tablečių dėžutėms)

4 savaitė (tik 28, 84 tablečių dėžutėms)

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

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ/ 30, 50x1, 90 arba 100 tablečių**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Plavix 75 mg plėvele dengtos tabletės  
clopidogrelum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Sanofi Clir SNC

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Plavix 300 mg plėvele dengtos tabletės  
clopidogrelum

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

Kiekvienoje tabletėje yra 300 mg klopidogrelio (vandenilio sulfato pavidalu).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

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

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

4x1 plėvele dengtos tabletės  
30x1 plėvele dengtų tablečių  
100x1 plėvele dengtų tablečių  
10x1 plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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



**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Sanofi Clir SNC  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris,  
Prancūzija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/98/069/008 4x1 plėvele dengtos tabletės aliuminio folijos perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse

EU/1/98/069/009 30x1 plėvele dengtų tablečių aliuminio folijos perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse

EU/1/98/069/010 100x1 plėvele dengtų tablečių aliuminio folijos perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse

EU/1/98/069/012 10x1 plėvele dengtų tablečių aliuminio folijos perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

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

Plavix 300 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

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

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ, 4x1, 10x1, 30x1 arba 100x1 tablečių**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Plavix 300 mg plėvele dengtos tabletės  
clopidogrelum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Sanofi Clir SNC

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

### **Plavix 75 mg plėvele dengtos tabletės** klopidogrelis (*clopidogrelum*)

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

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

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

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

#### **1. Kas yra Plavix ir kam jis vartojamas**

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

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

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

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

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Plavix**

##### **Plavix vartoti negalima**

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

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

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Jeigu Jums yra kuri nors iš išvardytų būklių, prieš vartodami Plavix 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;
- jeigu sergate inkstų arba kepenų liga;
- jeigu Jums yra buvusi alergija arba alerginė reakcija bet kuriam vaistui, kuriuo gydoma Jūsų liga.

Kol vartojate Plavix:

- Jūs turite pasakyti gydytojui, jeigu Jums planuojama daryti operaciją (įskaitant dantų);
- Jūs turite taip pat nedelsdami pasakyti gydytojui, jeigu pasireiškė būklė (vadinama trombine trombocitopenine purpura arba TTP), kai atsiranda karščiavimas ir kraujosruvos po oda, kurios gali atrodyti kaip raudoni taškeliai, be to gali būti arba gali ir nebūti be priežasties didžiulis nuovargis, sumišimas, odos ar akių pageltimas (gelta) (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- Jeigu įsipjovėte ar susižeidėte, tai gali sąlygoti šiek tiek ilgesnį negu įprastai kraujavimą. Tai susiję su vaisto veikimo mechanizmu. Mažos žaizdelės, pavyzdžiui, įsipjovus skutantis, rūpesčių nekelia. Vis dėlto, jei Jums neramu dėl kraujavimo, iš karto kreipkitės į gydytoją (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- Jūsų gydytojas gali paskirti Jums kraujo tyrimus.

### **Vaikams ir paaugliams**

Šio vaisto negalima duoti vaikams, nes jis bus neveiksmingas.

### **Kiti vaistai ir Plavix**

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

Kai kurie vaistai gali keisti Plavix veikimą, ir atvirkščiai.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei vartojate:

- vaistų, galinčių didinti kraujavimo riziką, pvz.:
  - o geriamųjų antikoagulantų, kraujo krešėjimą mažinančių vaistų;
  - o nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, paprastai vartojamų gydyti raumenų ar sąnarių uždegimines ir (arba) skausmingas būkles;
  - o hepariną ar bet kokį kitą švirkščiamą kraujo krešėjimą mažinantį vaistą;
  - o tiklopidino, kito trombocitų agregaciją slopinančio vaisto;
  - o selektyvių serotonino reabsorbcijos inhibitorių (įskaitant, bet neapsiribojant fluoksetinu ar fluvoksaminu), paprastai vartojamų depresijai gydyti;
- omeprazolo arba ezomeprazolo, vaistų nuo skrandžio veiklos sutrikimo;
- flukonazolo arba vorikonazolo, vaistų, vartojamų grybelinei infekcijai gydyti;
- efavirenzo, vaisto, vartojamo gydyti ŽIV (žmogaus imunodeficito viruso) infekcijas;
- karbamazepino, vaisto, vartojamo epilepsijai gydyti;
- moklobemido, vartojamo depresijai gydyti;
- repaglinido, vaisto vartojamo cukriniam diabetui gydyti;
- paklitakselio, vaisto vartojamo vėžiui gydyti.

Jeigu Jums yra buvęs stiprus krūtinės skausmas (nestabili krūtinės angina arba širdies priepuolis), gali būti paskirtas Plavix 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.

#### **Plavix vartojimas su maistu ir gėrimais**

Plavix galima gerti ir valgant, ir nevalgius.

#### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Nėštumo laikotarpiu šio vaisto vartoti nerekomenduojama.

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

Jei vartojate šį vaistą, nežindykite.

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

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

#### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Plavix neturėtų veikti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus.

#### **Plavix sudėtyje yra laktozės**

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

#### **Plavix sudėtyje yra hidrinto ricinų aliejaus**

Jis gali sukelti skrandžio sutrikimų ir viduriavimą.

### **3. Kaip vartoti Plavix**

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

Rekomenduojama dozė, įskaitant dozę pacientams, kuriems yra būklė, vadinama prieširdžių virpėjimu (nereguliarus širdies plakimas), yra viena 75 mg Plavix tabletė per parą, kurią reikia gerti su maistu arba be jo, kiekvieną dieną tuo pačiu metu.

Jeigu Jums labai skaudėjo krūtinę (pasireiškė nestabili krūtinės angina arba ištiko širdies priepuolis), gydymo pradžioje gydytojas gali paskirti 300 mg (1 tabletę po 300 mg arba 4 tabletes po 75 mg) vaisto dozę. Toliau rekomenduojama dozė yra viena 75 mg Plavix tabletė per parą, vartojama taip, kaip aprašyta anksčiau.

Vartokite Plavix tiek laiko, kiek paskyrė gydytojas.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Plavix dozę?**

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

#### **Pamiršus pavartoti Plavix**

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 tabletes.

7, 14, 28 ar 84 tablečių dėžutėje ant lizdinių plokštelių esančio kalendoriaus galite pažymėti datą, kada paskutinį kartą išgėrėte Plavix tabletes.

#### **Nustojus vartoti Plavix**

**Nenutraukite gydymo, kol gydytojas nepasakys to padaryti.** Prieš liaudamiesi vartoti vaistą kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

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

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

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

##### **Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsirado:**

- karščiavimas, infekcinės ligos požymiai arba didelis nuovargis. Retai tokie simptomai gali atsirasti sumažėjus kai kurių kraujo ląstelių;
- kepenų veiklos sutrikimo požymių, pvz., odos ir (arba) akių pageltimas (gelta), kurie gali būti susiję arba nesusiję su kraujavimu, kuris pasireiškia raudonais taškėliais po oda, ir (arba) sumišimu (žr. 2 skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“);
- burnos patinimas arba odos pokyčių, pvz., išbėrimas, niežulys arba pūslės. Tai gali būti alerginės reakcijos požymiai.

**Dažniausias Plavix šalutinis poveikis yra kraujavimas.** Galimas kraujavimas skrandyje ar žarnyne, mėlynės, hematomos (nejprastas 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 Plavix ilgai kraujuojate**

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

##### **Kitas šalutinis poveikis**

Dažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):  
Viduriavimas, pilvo skausmas, virškinimo sutrikimas ar rėmens graužimas.

Nedažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):

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

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

Galvos sukimasis, krūtų padidėjimas vyrams.

Labai reti šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10 000):

Gelta; stiprus pilvo skausmas su arba be nugaros skausmo; karščiavimas; kvėpavimo pasunkėjimas, kartais susijęs su kosuliu; generalizuotos alerginės reakcijos (pvz., bendrasis karščio pojūtis su staiga atsiradusia bloga bendrąja savijauta ir apalpinimas); burnos ištinimas; pūslės odoje; odos alergija; burnos uždegimas (stomatitas), kraujospūdžio sumažėjimas, sumišimas, haliucinacijos, sąnarių skausmas, raumenų skausmas, maisto skonio jutimo pokyčiai arba skonio jutimo išnykimas.

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

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

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

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

## **5. Kaip laikyti Plavix**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Laikymo sąlygos nurodytos ant dėžutės.

Jei Plavix yra PVC/PVDC/aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse, jas laikykite žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Jei Plavix yra aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse, joms specialių laikymo sąlygų nereikia.

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

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**

### **Plavix sudėtis**

Veiklioji medžiaga yra klopidogrelis. Kiekvienoje tabletėje yra 75 mg klopidogrelis (vandenilio sulfato pavidalu).

Kitos pagalbinės medžiagos (žr. 2 skyrių „Plavix sudėtyje yra laktozės“ ir „Plavix sudėtyje yra hidrinto ricinų aliejaus“).

- Tabletės šerdis: manitolis (E421), hidrintas ricinų aliejus, mikrokristalinė celiuliozė, makrogolis 6 000 ir mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė;
- Tabletės plėvelė: laktozė monohidratas (pieno cukrus), hipromeliozė (E464), triacetinas (E1518), raudonasis geležies oksidas (E172) ir titano dioksidas (E171);
- Poliravimo medžiaga: karnaubo vaškas.

### **Plavix išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Plavix 75 mg plėvele dengtos tabletės yra apvalios, abipus išgaubtos, rožinės, vienoje jų pusėje įspausstas skaičius „75“, kitoje – skaičius „1171“. Plavix tiekiamas kartono dėžutėse, kuriose yra:

- 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 ir 100 plėvele dengtų tablečių PVC/PVDC ir aliuminio folijos arba tik aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse;
- 50x1 plėvele dengtų tablečių PVC/PVDC ir aliuminio folijos arba tik aliuminio folijos perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.



## **Registruotojas ir gamintojai**

Registruotojas  
Sanofi Clir SNC  
54, rue La Boétie - F-75008 Paris, Prancūzija

Gamintojai  
Sanofi Winthrop Industrie  
1, Rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Prancūzija  
arba  
Sanofi-Synthelabo Limited,  
Edgefield Avenue, Fawdon  
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - UK, Jungtinė Karalystė  
arba  
Delpharm Dijon  
6, Boulevard de l'Europe, F-21800 Quetigny, Prancūzija  
arba  
Sanofi S.p.A.  
Strada Statale 17, Km 22  
67019 Scoppito (AQ) – Italija  
arba  
Sanofi Winthrop Industrie  
30-36 avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours  
Prancūzija

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

### **België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

### **Lietuva**

UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“  
Tel: +370 5 2755224

### **България**

SANOFI BULGARIA EOOD  
Тел: +359 (0)2 970 53 00

### **Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

### **Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

### **Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel.: +36 1 505 0050

### **Danmark**

sanofi-aventis Denmark A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

### **Malta**

Sanofi Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

### **Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

### **Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0)182 557 755

### **Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 3488

### **Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

### **Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

### **Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 280 00 00

**France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800.536 389

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

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

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

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

### **Plavix 300 mg plėvele dengtos tabletės** klopidogrelis (clopidogrelum)

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

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

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

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

#### **1. Kas yra Plavix ir kam jis vartojamas**

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

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

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

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

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Plavix**

##### **Plavix vartoti negalima**

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

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

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Jeigu Jums yra kuri nors iš išvardytų būklių, prieš vartodami Plavix 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;
- jeigu sergate inkstų arba kepenų liga;
- jeigu Jums yra buvusi alergija arba alerginė reakcija bet kuriam vaistui, kuriuo gydoma Jūsų liga.

Kol vartojate Plavix:

- Jūs turite pasakyti gydytojui, jeigu Jums planuojama daryti operaciją (įskaitant dantų);
- Jūs turite taip pat nedelsdami pasakyti gydytojui, jeigu pasireiškė būklė (vadinama trombine trombocitopenine purpura arba TTP), kai atsiranda karščiavimas ir kraujosruvos po oda, kurios gali atrodyti kaip raudoni taškeliai, be to gali būti arba gali ir nebūti be priežasties didžiulis nuovargis, sumišimas, odos ar akių pageltimas (gelta) (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- Jeigu įsipjovėte ar susižeidėte, tai gali sąlygoti šiek tiek ilgesnį, negu įprastai kraujavimą. Tai susiję su vaisto veikimo mechanizmu. Mažos žaizdelės, pavyzdžiui, įsipjovus skutantis, rūpesčių nekelia. Vis dėlto, jei Jums neramu dėl kraujavimo, iš karto kreipkitės į gydytoją (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- Jūsų gydytojas gali paskirti Jums kraujo tyrimus.

### **Vaikams ir paaugliams**

Šio vaisto negalima duoti vaikams, nes jis bus neveiksmingas.

### **Kiti vaistai ir Plavix**

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

Kai kurie vaistai gali keisti Plavix veikimą, ir atvirkščiai.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei vartojate:

- vaistų, galinčių didinti kraujavimo riziką, pvz.:
  - geriamųjų antikoagulantų, kraujo krešėjimą mažinančių vaistų;
  - nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, paprastai vartojamų gydyti raumenų ar sąnarių uždegimines ir (arba) skausmingas būkles;
  - hepariną ar bet kokį kitą švirkščiamą kraujo krešėjimą mažinantį vaistą;
  - tiklopidino, kito trombocitų agregaciją slopinančio vaisto;
  - selektyvių serotonino reabsorbcijos inhibitorių (įskaitant, bet neapsiribojant fluoksetinu ar fluvoksaminu), paprastai vartojamų depresijai gydyti;
- omeprazolo arba ezomeprazolo, vaistų nuo skrandžio veiklos sutrikimo;
- flukonazolo arba vorikonazolo, vaistų, vartojamų grybelinei infekcijai gydyti;
- efavirenzo, vaisto, vartojamo gydyti ŽIV (žmogaus imunodeficito viruso) infekcijas;
- karbamazepino, vaisto, vartojamo epilepsijai gydyti;
- moklobemido, vartojamo depresijai gydyti;
- repaglinido, vaisto vartojamo cukriniam diabetui gydyti;
- paklitakselio, vaisto vartojamo vėžiui gydyti.

Jeigu Jums yra buvęs stiprus krūtinės skausmas (nestabili krūtinės angina arba širdies priepuolis), gali būti paskirtas Plavix 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.

#### **Plavix vartojimas su maistu ir gėrimais**

Plavix galima gerti ir valgant, ir nevalgius.

#### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Nėštumo laikotarpiu šio vaisto vartoti nerekomenduojama.

Jei esate ar manote, kad esate nėščia, prieš Plavix vartojimą būtinai pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jei Plavix vartojimo laikotarpiu pastojote, nedelsdama pasitarkite su gydytoju, nes nėščioms moterims klopido grelio vartoti 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**

Plavix neturėtų veikti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus.

#### **Plavix sudėtyje yra laktozės**

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

#### **Plavix sudėtyje yra hidrinto ricinų aliejaus**

Jis gali sukelti skrandžio sutrikimų ir viduriavimą.

### **3. Kaip vartoti Plavix**

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

Rekomenduojama dozė, įskaitant dozę pacientams, kuriems yra būklė, vadinama prieširdžių virpėjimu (nereguliarus širdies plakimas), yra viena 75 mg Plavix tabletė per parą, kurią reikia gerti su maistu arba be jo, kiekvieną dieną tuo pačiu metu.

Jeigu Jums labai skaudėjo krūtinę (pasireiškė nestabili krūtinės angina arba ištiko širdies priepuolis), gydymo pradžioje gydytojas gali paskirti 300 mg (1 tabletę po 300 mg arba 4 tabletes po 75 mg) vaisto dozę. Toliau rekomenduojama dozė yra viena 75 mg Plavix tabletė per parą, vartojama taip, kaip aprašyta anksčiau.

Vartokite Plavix tiek laiko, kiek paskyrė gydytojas.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Plavix dozę?**

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

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

#### 4. Galimas šalutinis poveikis

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

##### **Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsirado:**

- karščiavimas, infekcinės ligos požymiai arba didelis nuovargis. Retai tokie simptomai gali atsirasti sumažėjus kai kurių kraujo ląstelių;
- kepenų veiklos sutrikimo požymių, pvz., odos ir (arba) akių pageltimas (gelta), kurie gali būti susiję arba nesusiję su kraujavimu, kuris pasireiškia raudonais taškeliais po oda, ir (arba) sumišimu (žr. 2 skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“);
- burnos patinimas arba odos pokyčių, pvz., išbėrimas, niežulys arba pūslės. Tai gali būti alerginės reakcijos požymiai.

**Dažniausias Plavix šalutinis poveikis yra kraujavimas.** Galimas kraujavimas skrandyje ar žarnyne, mėlynės, hematomos (neįprastas kraujavimas ar mėlynių atsiradimas po oda), kraujavimas iš nosies, kraujas šlapime. Retai pasitaiko kraujavimas akyje, į kaukolės ertmę, plaučius arba sąnarius.

##### **Ką daryti, jei vartodami Plavix ilgai kraujuojate**

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

##### **Kitas šalutinis poveikis**

Dažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):  
Viduriavimas, pilvo skausmas, virškinimo sutrikimas ar rėmens graužimas.

Nedažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):  
Galvos skausmas, skrandžio opa, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, dujų kaupimasis skrandyje ar žarnyne, išbėrimai, niežėjimas, svaigulys, dilgčiojimo ar tirpimo jutimas.

Reti šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 1 000):  
Galvos sukimasis, krūtų padidėjimas vyrams.

Labai reti šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10 000):  
Gelta; stiprus pilvo skausmas su arba be nugaros skausmo; karščiavimas; kvėpavimo pasunkėjimas, kartais susijęs su kosuliu; generalizuotos alerginės reakcijos (pvz., bendrasis karščio pojūtis su staiga atsiradusia bloga bendrąja savijauta ir apalpimas); burnos ištinimas; pūslės odoje; odos alergija; burnos uždegimas (stomatitas), kraujospūdžio sumažėjimas, sumišimas, haliucinacijos, sąnarių skausmas, raumenų skausmas, maisto skonio jutimo pokyčiai arba skonio jutimo išnykimas.

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

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

##### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

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

## 5. Kaip laikyti Plavix

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

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

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

### Plavix sudėtis

Veiklioji medžiaga yra klopidogrelis. Kiekvienoje tabletėje yra 300 mg klopidogrelis (vandenilio sulfato pavidalu).

Kitos pagalbinės medžiagos (žr. 2 skyrių „Plavix sudėtyje yra laktozės“ ir „Plavix sudėtyje yra hidrinto ricinų aliejaus“).

- Tabletės šerdis: manitolis (E421), hidrintas ricinų aliejus, mikrokristalinė celiuliozė, makrogolis 6 000 ir mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė;
- Tabletės plėvelė: laktozė monohidratas (pieno cukrus), hipromeliozė (E464), triacetinas (E1518), raudonasis geležies oksidas (E172) ir titano dioksidas (E171);
- Poliravimo medžiaga: karnaubo vaškas.

### Plavix išvaizda ir kiekis pakuotėje

Plavix 300 mg plėvele dengtos tabletės yra pailgos, rožinės, vienoje jų pusėje įspaustas skaičius „300“, kitoje – skaičius „1332“. Plavix tiekiamas kartono dėžutėse, kuriose yra 4x1, 10x1, 30x1 ir 100x1 plėvele dengtų tablečių aliuminio folijos perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas  
Sanofi Clir SNC  
54, rue La Boétie - F-75008 Paris, Prancūzija

Gamintojas  
Sanofi Winthrop Industrie  
1, Rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Prancūzija

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

### België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

### Lietuva

UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“  
Tel: +370 5 2755224

### България

SANOFI BULGARIA EOOD  
Тел: +359 (0)2 970 53 00

### Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

sanofi-aventis Denmark A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 3488

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800.536 389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel.: +36 1 505 0050

**Malta**

Sanofi Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0)182 557 755

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101



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

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