

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel ratiopharm 75 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 59,05 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Šviesiai rausvos arba rausvos spalvos, kapsulės formos plėvele dengtos tabletės su įspaudu „93“. vienoje pusėje ir „7314“ kitoje.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Antrinė aterotrombozės reiškinių profilaktika

Klopidogrelis skirtas:

- 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 derinyje su acetilsalicilo rūgštimi (ASR).
 - ūminiu miokardo infarktu su ST segmento pakilimu, vartojant kartu su ASR, pacientams, kuriems atliekama perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (įskaitant pacientus, kuriems įstatomas stentas) ar konservatyviai gydomiems pacientams, kuriems tinka trombolizinė / fibrinolizinė terapija.

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

Klopidogrelis ir ASR derinys skiriamas:

- suaugusiems pacientams, kuriuos ištiko vidutinę ar didelę riziką keliantis PSIP (ABCD²¹ įvertis ≥ 4) arba mažasis II (NIHSS² ≤ 3) 24 valandų laikotarpiu po PSIP ar II pasireiškimo.

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 derinyje su ASR.

Daugiau duomenų pateikiama 5.1 skyriuje.

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

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

- Suaugę ir senyvi pacientai
Klopidogrelis reikia vartoti po 75 mg kartą per parą.
Pacientams, kuriems yra ūminis vainikinių arterijų sindromas:
 - Nesusijęs su ST segmento pakilimu (nestabili krūtinės angina arba miokardo infarktas be Q bangos): iš pradžių reikia skirti vienkartinę 300 mg arba 600 mg prisotinimo dozę. Jaunesniems kaip 75 metų pacientams, kuriems numatyta perkutaninė vainikinių arterijų angioplastika, galima svarstyti skirti 600 mg prisotinimo dozę (žr. 4.4 skyrių). Gydymą klopidogreliu būtina tęsti vartojant 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 3 mėnesius (žr. 5.1 skyrių).
 - Miokardo infarktas su ST segmento pakilimu:
 - konservatyviai gydomiems pacientams, kuriems tinka trombolizinė / fibrinolizinė terapija: pradedant 300 mg prisotinimo doze, skiriama 75 mg klopidogrelis dozė vieną kartą per parą, kartu skiriant ASR ir trombolitikų, arba tik ASR. Konservatyviai gydomiems vyresniems kaip 75 metų pacientams klopidogrelis skiriamas 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).
 - Kai numatoma perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI):
 - Pacientams, kuriems atliekama pirminė PVAI, bei pacientams, kuriems PVAI atliekama praėjus daugiau kaip 24 valandoms po fibrinolizinės terapijos, gydymą klopidogreliu reikia pradėti skiriant 600 mg prisotinimo dozę (PD). 75 metų ir vyresniems pacientams 600 mg PD būtina skirti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).
 - Pacientams, kuriems PVAI atliekama 24 valandų laikotarpiu po fibrinolizinės terapijos, reikia skirti 300 mg prisotinimo dozę.
- Gydymą klopidogreliu būtina tęsti vieną kartą per parą vartojant 75 mg dozę (kartu su 75 mg – 100 mg ASR per parą). Sudėtinis gydymas turi būti pradėtas kaip galima anksčiau nuo simptomų pradžios ir tęsiamas iki 12 mėnesių (žr. 5.1 skyrių).

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

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

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

Praleidus dozę:

- Jei praėjo mažiau nei 12 valandų nuo nustatyto vaistinio preparato vartojimo laiko, pacientai turi išgerti dozę nedelsiant, o sekančią dozę gerti įprastu nustatytu laiku.
- Jei praėjo daugiau nei 12 valandų, pacientai turi išgerti sekančią dozę įprastu nustatytu laiku ir nevartoti dvigubos dozės.

Ypatingos populiacijos

- *Senyvi pacientai*
Ūminis vainikinių arterijų sindromas, nesusijęs su ST segmento pakilimu (nestabili krūtinės angina arba miokardo infarktas be Q bangos):
 - 600 mg prisotinimo dozės skyrimas gali būti svarstomas vyresniems kaip 75 metų pacientams, kai numatoma perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (žr. 4.4 skyrių).*Miokardo infarktas su ST segmento pakilimu:*
 - Konservatyviai gydomiems pacientams, kuriems tinka trombolizinė / fibrinolizinė terapija: vyresniems kaip 75 metų pacientams klopidoirelis skiriamas be prisotinimo dozės.*Pacientams, kuriems atliekama pirminė PVAI, bei pacientams, kuriems PVAI atliekama praėjus daugiau kaip 24 valandoms po fibrinolizinės terapijos:*
 - 75 metų ir vyresniems pacientams 600 mg PD būtina skirti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).
- *Vaikų populiacija*
Klopidoirelio negalima vartoti vaikams, kadangi yra abejonių dėl veiksmingumo (žr. 5.1 skyrių).
- *Inkstų funkcijos sutrikimas*
Pacientų su sutrikusia inkstų veikla gydymo patirties yra nedaug (žr. 4.4 skyrių).
- *Kepenų funkcijos sutrikimas*
Pacientų, sergančių vidutinio sunkumo kepenų liga, kuri gali sąlygoti kraujavimo diatezę, gydymo patirties yra nedaug (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Galima vartoti nepriklausomai nuo valgio.

4.3 Kontraindikacijos

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimas ir kraujodaros 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 nepageidaujamai veikia kraują (žr. 4.8 skyrių). Klopidoirelį, kaip ir kitus antitrombocitinius vaistinius preparatus, turi atsargiai vartoti pacientai, kuriems gali būti padidėjęs kraujavimo pavojus po traumos, operacijos arba dėl kitokios patologinės būklės, taip pat pacientai, gydomi ASR, heparinu, glikoproteino IIb/IIIa inhibitoriais ar nesteroidiniais vaistiniais preparatais nuo uždegimo (NVNU), įskaitant Cox-2 inhibitorius, arba selektyviais serotoninino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI), arba stipriais CYP2C19 induktoriais, arba kitais vaistiniais preparatais, susijusiais su kraujavimo rizika, pvz., pentoksifilinu (žr. 4.5 skyrių). Dėl padidėjusios kraujavimo rizikos trigubas antitrombocitinis gydymas (klopidoirelis + ASR + dipiridamolis) antrinei insulto profilaktikai nėra rekomenduojamas pacientams, kuriuos ištinka ūminis ne kardioembolinis išeminis insultas arba PSIP (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius). 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 klopidoirelį ir geriamųjų antikoagulantų nerekomenduojama, nes gali sustiprėti kraujavimas (žr. 4.5 skyrių).

Jei ligoņi 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).

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

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

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

Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP)

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

Igyta hemofilija

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

Neseniai buvęs išeminis insultas

- *Įvadinis gydymas*
 - Jei pacientą ištiko mažasis II arba vidutinę ar didelę cerebravaskulinio reiškimo riziką keliantis PSIP, dvigubą antitrombocitinį gydymą (klopidogreliu ir ASR) būtina pradėti ne vėliau kaip per 24 valandas nuo reiškimo pasireiškimo pradžios.
 - Duomenų apie trumpalaikio dvigubo antitrombocitinio gydymo naudą ir riziką ūminiam mažajam II arba vidutinę ar didelę riziką keliančiam PSIP pasireiškus pacientams, kuriems buvo pasireiškęs intrakranijinis (netrauminis) kraujavimas, nėra.
 - Pacientams, kuriems pasireiškia kitoks nei mažasis II, monoterapiją klopidogreliu būtina pradėti tik praėjus pirmosioms 7 dienoms po reiškimo pasireiškimo.
- *Pacientai, kuriuos ištiko ne mažasis II (NIHSS > 4)*

Kadangi stokojama duomenų, dvigubas antitrombocitinis gydymas nerekomenduojamas (žr. 4.1 skyrių).
- *Neseniai ištikęs mažasis II arba vidutinę ar didelę riziką keliantis PSIP pacientams, kuriems yra skirtina arba planuojama intervencija*

Duomenų, paremiančių dvigubo antitrombocitinio gydymo skyrimą pacientams, kuriems yra taikytinas gydymas atliekant miego arterijos endarterektomiją ar intravaskulinę trombektomiją, arba pacientams, kuriems planuojama trombolizė ar gydymas antikoagulantais, nėra. Esant tokioms situacijoms, dvigubas antitrombocitinis gydymas nerekomenduojamas.

Cytochromas P450 2C19 (CYP2C19)

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

Kadangi CYP2C19 iš dalies verčia klopidogrelį jo veikliu metabolitu, tikėtina, kad vaistinių preparatų, slopinančių šio fermento aktyvumą 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 5.2 skyrių).

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

CYP2C8 substratai

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

Kryžminės reakcijos vartojant tienopiridinų

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

Inkštų veiklos sutrikimas

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

Kepenų veiklos 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

Laktozė

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, susiję su kraujavimo rizika. Dėl galimo adityvaus poveikio padidėja kraujavimo rizika. Vaistinių preparatų, kurie yra susiję su kraujavimo rizika, kartu 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 rūgštis sąveika, dėl jos gali padidėti kraujavimo pavojus. Taigi šiuos vaistinius preparatus kartu vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių). Nepaisant to, klopidogrelis ir ASR kartu buvo vartoti iki vienerių metų (žr. 5.1 skyrių).

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

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

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

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

Derinimas su kitais vaistiniais preparatais

CYP2C19 induktoriai

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

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

CYP2C19 inhibitoriai

Kadangi CYP2C19 iš dalies verčia klopidogrelį jo veikliu metabolitu, tikėtina, kad vaistinių preparatų, slopinančių šio fermento aktyvumą, 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 efavirenzas.

Protonų siurblio inhibitoriai (PSI)

Vartojant omeprazolą 80 mg kartą per parą kartu su klopidogreliu tuo pačiu metu arba su 12 valandų pertrauka tarp šių dviejų 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.

Tiek stebėjimo, tiek klinikinių tyrimų duomenys apie šios farmakokinetinės (FK) arba

farmakodinaminės (FD) sąveikos klinikinę įtaką pagrindiniams širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimams yra prieštaringi. Atsargumo dėlei neturėtų būti skatinama kartu vartoti omeprazolo arba 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 vaistiniai preparatai, mažinantys skrandžio sulčių rūgštingumą, tokie kaip H₂ blokatoriai ar antacidiniai preparatai, veikia klopidogrelio antitrombotinį aktyvumą.

Sustiprinta antiretrovirusinė terapija (ART):

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems taikyta sustiprinta antiretrovirusinė terapija (ART), yra padidėjusi kraujagyslinių reiškinių rizika.

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems taikyta ritonaviru arba kobicistatu sustiprinta ART, nustatytas reikšmingai silpnesnis trombocitų agregacijos slopinimas. Nors klinikinė tokių duomenų reikšmė nėra žinoma, gauta spontaninių pranešimų apie ritonaviru sustiprinta ART gydytus ŽIV infekuotus pacientus, kuriems, pašalinus kraujagyslės obstrukciją, pasireiškė pakartotinės okliuzijos reiškinių arba pasireiškė trombozinių reiškinių taikant įsotinamąjį gydymą klopidogreliu. Kartu vartojant klopidogrelį ir ritonavirą, vidutinis trombocitų agregacijos slopinimas gali susilpnėti. Todėl nerekomenduojama klopidogrelio vartoti kartu su sustiprinta ART.

Kiti vaistiniai preparatai:

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

Kaip ir vartojant kitų geriamųjų P2Y₁₂ inhibitorių, kartu skiriant opioidų agonistų gali sulėtėti ir sumažėti klopidogrelio absorbcija, tikriausiai dėl sulėtėjusio skrandžio išsituštinimo. Klinikinė tokio poveikio reikšmė nežinoma. Jei yra ūminis koronarinis sindromas ir pacientui reikia tuo pat metu skirti

morfino ar kitų opioidų agonistų, rekomenduojama apsvarstyti parenterinio antitrombocitinio vaistinio preparato skyrimo galimybę.

Rozuvastatinas

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

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

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

Žindymas

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

Vaisingumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad klopidogrelis vaisingumo neveikia.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Clopidogrel ratiopharm gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klopidogrelis saugumas vertintas tiriant daugiau nei 44000 pacientų, dalyvavusių klinikiniuose tyrimuose, iš jų daugiau nei 12000 pacientų gydėsi 1 metus ar ilgiau. Bendrai paėmus, CAPRIE tyrimo metu 75 mg klopidogrelis paros dozės toleravimas buvo panašus kaip ir 325 mg ASR paros dozės ir nepriklausė nuo amžiaus, lyties ar rasės. Duomenys apie kliniškai svarbias pastebėtas nepageidaujamas reakcijas CAPRIE, CURE, CLARITY 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 neį 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.

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

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios arba klinikinių tyrimų metu, arba pastebėtos vaistiniam preparatui esant rinkoje, pateiktos toliau lentelėje. Jų dažnis vertintas taip: dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemų klasė	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas, dažnis nežinomas*
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija	Neutropenija, įskaitant sunkią neutropeniją	Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP) (žr. 4.4 skyrių), aplastinė anemija, pancitopenija, agranulocitozė, sunki trombocitopenija, įgyta hemofilija A, granulocitopenija, mažakraujystė
Širdies sutrikimai				<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			Svaigimas (<i>vertigo</i>)	
Kraujagyslių sutrikimai	Hematoma			Sunkus kraujavimas, kraujavimas iš operacinės žaizdos, vaskulitas, hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kraujavimas iš nosies			Kraujavimas kvėpavimo sistemoje (kraujas skrepliuose, kraujavimas plaučiuose), bronchų spazmas, intersticinis pneumonitas, eozinofilinė pneumonija
Virškinimo trakto sutrikimai	Kraujavimas virškinimo trakte, viduriavimas, pilvo skausmas, dispepsija	Skrandžio opa ir dvylikapirštės žarnos opa, gastritas, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, vidurių pūtimas	Kraujavimas retroperitoniniame tarpe	Kraujavimas virškinimo trakte ir retroperitoniniame tarpe (kai kuriais atvejais pasibaigęs mirtimi), pankreatitas, kolitas (įskaitant opinį ar limfocitinį kolitą), stomatitas
Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai				Ūmus kepenų funkcijos nepakankamumas, hepatitas, nenormalūs kepenų veiklos tyrimų rezultatai
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Kraujosruvos	Išbėrimas, niežėjimas, 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 eksfoliacija, dilgėlinė, egzema, paprastoji kerpligė
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai			Ginekomastija	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				Kraujavimas į skeletą ar raumenis (hemartrozė), artritas, sąnarių skausmas, raumenų skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Hematurija		Glomerulonefritas, padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Kraujavimas dūrio vietoje			Karščiavimas
Tyrimai		Pailgėjęs kraujavimo laikas, sumažėjęs neutrofilų skaičius, sumažėjęs trombocitų skaičius		

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

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą 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 – antitromboziniai vaistai, trombocitų agregacijos inhibitoriai, išskyrus hepariną, ATC kodas – B01AC04.

Veikimo mechanizmas

Klopidogrelis yra vaistinio preparato pirmtakas, kurio vienas iš metabolitų slopina trombocitų agregaciją. Klopidogrelis CYP450 fermento pagalba verčiamas veikliu jo metabolitu, kuris slopina trombocitų agregaciją. Klopidogrelis pasirinktinai slopina adenosindifosfato (ADP) jungimąsi prie trombocitų P2Y₁₂ receptorių, ADP negali aktyvinti GPIIb/IIIa kompleksu, dėl to slopinama trombocitų agregacija. Dėl negrįžtamo jungimosi, paveikti trombocitai pakinta visai jų gyvavimo trukmei (apytiksliai 7-10 parų) ir trombocitų veikla sunormalėja tik pasigaminus naujiems trombocitams. Blokuodamas trombocitų aktyvinimą atspalaidavusiu ADP, klopidogrelis slopina ir kitų agonistų sukiamą trombocitų agregaciją.

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

Farmakodinaminis poveikis

75 mg klopidogrelis paros dozė labai slopina ADP sukiamą trombocitų agregaciją jau pirmąją parą. Jį vartojant 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 7 dvigubai aklų klinikinių tyrimų metu, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 100 000 pacientų: CAPRIE tyrimas, kuriuo palyginti klopidogrelis ir ASR, ir CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT ir ACTIVE-A tyrimai, kuriais palyginti klopidogrelis ir placebo, abu vaistinius preparatus skiriant kartu su ASR ir kitu standartiniu gydymu.

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

Atliekant CAPRIE tyrimą gydyti 19185 pacientai, kuriems buvo aterotrombozė: neseniai įvykęs miokardo infarktas (<35 dienos) arba išeminis insultas (prieš 7 ar daugiau dienų, bet mažiau negu prieš 6 mėnesius) arba nustatyta periferinių arterijų liga (PAL). Visi klinikinio stebėjimo dalyviai buvo randomizuoti: 1-3 metus viena dalis pacientų kasdien gėrė 75 mg klopidogrelis, kita dalis – 325 mg ASA. Dauguma pacientų pirmosiomis dienomis po ūminio miokardo infarkto buvo gydyti ASR.

Klopidogrelis reikšmingai mažino naujų išeminių 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 – 1020 reiškinių (santykinis rizikos sumažėjimas (SRS) 8,7% [95% PI: 0,2-16,4]; p=0,045); tai reiškia, kad iš 1000 pacientų, gydytų dvejus metus, papildomai 10 pacientų (PI : 0-20) buvo apsaugoti nuo naujo išeminio reiškinio. Bendrojo mirtingumo, kaip antrinio kriterijaus, analizės duomenimis, reikšmingo skirtumo tarp klopidogrelis ir ASR nepastebėta (atitinkamai 5,8% ir 6,0%).

Analizuojant pogrupius pagal ligas (miokardo infarktą, išeminį insultą ir PAL), didžiausias teigiamas poveikis (statistiškai reikšmingas; p=0,003) nustatytas pacientams, sirgusiems PAL (ypač tiems, kurie buvo sirgę ir miokardo infarktu) (SRS=23,7%, PI nuo 8,9 iki 36,2), ir mažesnis (reikšmingai nesiskyręs nuo ASR) – insultu sirgusiems pacientams (SRS=7,3%, 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, pogrūpių 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 pogrūpių pacientų gydymo veiksmingumo, neaišku, ar nustatytieji santykinio rizikos sumažėjimo skirtumai tikri, ar atsitiktiniai.

Ūminis vainikinių arterijų sindromas

CURE tyrimas apėmė 12562 pacientus, kuriems buvo nesusijęs su ST tarpo pakilimu ūminis vainikinių arterijų sindromas (nestabili krūtinės angina arba miokardo infarktas, nesusijęs su Q banga) ir nuo paskutinio krūtinės skausmo priepuolio ar išemijos simptomų pradžios nebuvo praėjusios 24 valandos. Pacientams turėjo būti EKG pokyčių, rodančių naują išemiją, arba bent dukart padidėjęs, palyginti su viršutine normos riba, širdies fermentų ar troponino I arba T kiekis. Randomizuoti pacientai buvo gydomi klopidogreliu (prisotinimo 300 mg doze, paskui po 75 mg per parą) ir ASR (75–325 mg kartą per parą) (6259 pacientai) arba placebo ir ASR (6303 pacientai) kartu su įprastiniais vaistinėmis preparatais. Gydymo trukmė – iki vienerių metų. Atliekant CURE tyrimą 823 pacientai (6,6%) taip pat buvo gydomi GPIIb/IIIa receptorių antagonistais. Hepariniais gydyti daugiau kaip 90% pacientų; šis gydymas reikšmingai nekeitė santykinio kraujavimų dažnumo, būdingo klopidogreliu ir placebo gydytų pacientų grupėms.

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

CURE tyrimo duomenimis, klopidogrelis vartojimas sumažino poreikį gydyti trombolizininiais vaistinėmis preparatais (SRS=43,3%, PI: 24,3–57,5%) ir GPIIb/IIIa inhibitoriais (SRS=18,2%, PI: 6,5–28,3%).

Pacientų, kuriems nustatyta kompleksinė pagrindinė vertinamoji baigtis (KV mirtis, MI, insultas arba gydymui atspari išemija), klopidogreliu gydytų grupėje buvo 1035 (16,5%), o placebo gydytų grupėje – 1187 (18,8%); santykinė rizika klopidogreliu gydytiems pacientams sumažėjo 14% (95% PI 6–21%, $p=0,0005$). Ši nauda daugiausia priklausė nuo statistiškai reikšmingo MI atvejų sumažėjimo [287 atvejai (4,6%) klopidogreliu gydytų pacientų grupėje ir 363 atvejai (5,8%) placebo gydytų pacientų grupėje]. Įtakos pakartotinės hospitalizacijos dėl nestabilios krūtinės anginos dažnumui nepastebėta.

Rezultatai, nustatyti vertinant pagal įvairius rodiklius (pvz., nestabilią krūtinės anginą 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 klopidogrelis saugumo. Duomenys, gauti analizuojant šio pogrūpio pacientus, atitiko bendrus tyrimo rezultatus.

Klopidogrelis 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). Klopidogrelis efektyvumas taip pat

nepriklausė nuo ASR dozės (75-325 mg kartą per parą).

Miokardo infarktas su ST segmento pakilimu

Klopidogrelio saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems ūminiu MI su ST segmento pakilimu (STEMI), buvo vertintas 2 randomizuotuose, placebo kontroliuojamuose, dvigubai akluose klinikiniuose tyrimuose CLARITY, perspektyvinėje CLARITY pogrupio analizėje (CLARITY PCI) ir COMMIT.

Į CLARITY tyrimą buvo įtrauktas 3491 pacientas, kuriems nuo MI su ST pakilimu pradžios buvo praėję ne daugiau kaip 12 valandų ir kuriems buvo planuojama skirti gydymą trombolize. Pacientai gavo klopidogrelį (300 mg prisotinimo dozė, po to 75 mg dozė vieną kartą per parą, n=1752) arba placebo (n=1739), kartu su abiem 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.

CLARITY PCI pogrupio analizė apėmė 1 863 STEMI išiktus pacientus, kuriems buvo atliekama PVAI. Pacientams, kuriems buvo skiriama klopidogrelio 300 mg prisotinimo dozė (PD) (n = 933), reikšmingai sumažėjo kardiovaskulinės mirties, MI ar insulto dažnis po PVAI, palyginti su pacientais, kuriems buvo skirtas placebo (n = 930) (3,6 % skiriant parengtinį gydymą klopidogreliu, palyginti su 6,2 % skiriant placebo, šansų santykis (ŠS): 0,54; 95 % PI: 0,35–0,85; p = 0,008). Pacientams, kuriems buvo skiriama klopidogrelio 300 mg PD, reikšmingai sumažėjo kardiovaskulinės mirties, MI ar insulto dažnis 30 dienų laikotarpiu po PVAI, palyginti su pacientais, kuriems buvo skirtas placebo (7,5 % skiriant parengtinį gydymą klopidogreliu, palyginti su 12,0 % skiriant placebo, ŠS: 0,59; 95 % PI: 0,43–0,81; p = 0,001).

Vis dėlto, kai ši sudėtinė vertinamoji baigtis buvo įvertinta visoje CLARITY tyrimo populiacijoje, rezultatas nebuvo statistiškai reikšmingas (kaip antrinė vertinamoji baigtis). Reikšmingo stipraus arba nestipraus kraujavimo dažnio skirtumo gydymo grupėse nestebėta (2,0 %, skiriant parengtinį gydymą klopidogreliu, palyginti su 1,9 % skiriant placebo, p > 0,99). Šios analizės duomenys paremia ankstyvą klopidogrelio prisotinimo dozės vartojimą esant STEMI ir rutininio parengtinio gydymo klopidogreliu strategiją pacientams, kuriems atliekama PVAI.

Į 2x2 faktorialo modelio klinikinį tyrimą COMMIT buvo įtraukti 45852 pacientai, kuriems nuo įtariamo MI su jį patvirtinančiais EKG pakitimais (pvz., ST pakilimas, ST nusileidimas ar kairiosios Hiso pluošto šakos blokada) simptomų pradžios buvo praėjusios ne daugiau kaip 24 valandos. Pacientai 28 dienas arba iki išrašymo iš ligoninės gavo klopidogrelį (75 mg per parą, n=22961) arba placebo (n=22891) kartu su ASR (162 mg per parą). Pirminiai tyrimo tikslai (pagrindinės vertinamosios baigtys) buvo bet kokios priežasties nulemta mirtis ir pirmasis kartotinio infarkto, insulto ar mirties pasireiškimas. 27,8% tiriamųjų buvo moterys, 58,4%-60 metų ir vyresni pacientai (26%-70 metų ir vyresni), 54,5% pacientų gavo fibrinolitikų.

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

fibrinolitikų vartojimo ir buvo stebima jau po 24 valandų.

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

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

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

Stiprus kraujavimas dažniau pasireiškė dvigubos klopidogrelis dozės grupėje, palyginti su įprastinės dozės grupe (1,6 %, palyginti su 1,1 %, RS = 1,41, 95 % PI 1,09–1,83, p = 0,009). Šio tyrimo metu buvo nustatytas stabilus klopidogrelis 600 mg prisotinimo dozės veiksmingumas 75 metų ir vyresniems pacientams bei jaunesniems nei 75 metų pacientams.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Klinikinė stipresnių P2Y₁₂ inhibitorių tikagreloro ir prazugrelolio vartojimo nauda, nustatyta jų pagrindinių klinikinių tyrimų metu, yra susijusi su reikšmingu kartotinių išemijos reiškinų (įskaitant ūminę ir poūmę stento trombozę (ST), miokardo infarktą (MI) ir ūminę revaskuliarizaciją) rizikos sumažėjimu. Nors palankus išemijos reiškinų riziką mažinantis poveikis išliko stabilus pirmaisiais metais, didesnis išemijos pasikartojimo po ŪVAS rizikos sumažėjimas stebėtas pirmosiomis dienomis po gydymo pradžios. Priešingai, post-hoc analizės parodė statistiškai reikšmingą kraujavimo rizikos padidėjimą vartojant stipresnių P2Y₁₂ inhibitorių ir toks poveikis dažniausiai pasireiškė palaikomosios fazės metu, praėjus pirmajam mėnesiui po ŪVAS. TOPIC ir TROPICAL-ACS buvo suplanuoti siekiant iširti, kaip sumažinti kraujavimo reiškinų riziką išlaikant veiksmingumą.

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

Į šį tyrimą inicijuotą atsitiktinių imčių atvirą tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems pasireiškė ŪVAS ir kuriems reikėjo atlikti perkutaninę vainikinių arterijų intervenciją (PVAI). Aspiriną ir stipresnį P2Y₁₂ blokatorių vartojantys pacientai, kuriems neatsirado nepageidaujamų reiškinių, vietoj minėtų vaistinių preparatų pradėjo vartoti fiksuotų dozių aspirino ir 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 ≥ 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 ($p < 0,01$). Ši statistiškai reikšmingą skirtumą daugiausia lėmė mažesnis kraujavimo reiškinių skaičius; išemijos baigčių dažnis nesiskyrė ($p = 0,36$), o ≥ 2 klasės kraujavimas pagal BARC klasifikaciją rečiau pasireiškė susilpninto DATG grupėje (4,0%), palyginti su 14,9% nekeisto DATG grupėje ($p < 0,01$). Kraujavimo reiškiniai, apibūdinti kaip bet koks kraujavimas pagal BARC klasifikaciją, pasireiškė 30 pacientų (9,3%) susilpninto DATG grupėje ir 76 pacientams (23,5%) nekeisto DATG grupėje ($p < 0,01$).

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

Į šį atsitiktinių imčių atvirą tyrimą buvo įtraukti 2610 pacientų, kuriems buvo ŪVAS su teigiamais biožymenimis ir buvo atlikta sėkminga PVAI. Pacientai buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir vartojo arba 5 mg arba 10 mg prazugrelį per parą (0–14 dienomis) (n=1306), arba 5 mg arba 10 mg prazugrelį per parą (0–7 dienomis), vėliau gydymą silpninant ir vartojant 75 mg klopidogrelį per parą (8–14 dienomis) (n=1304) kartu su ASR (<100 mg per parą). 14 dieną buvo atliktas trombocitų funkcijos tyrimas (PFT). Vien prazugreliu gydyti pacientai jo vartojimą tęsė 11,5 mėnesio.

Susilpninto gydymo grupės pacientams buvo atliktas didelio trombocitų reaktyvumo (DTR) tyrimas. Jei DTR rodmuo buvo ≥ 46 vienetai, paciento gydymas buvo stiprinamas vėl pradėdant vartoti 5 mg arba 10 mg prazugrelį per parą ir gydymą tęsiant 11,5 mėnesio; jei DTR rodmuo buvo <46 vienetai, pacientas 11,5 mėnesio tęsė gydymą 75 mg klopidogrelį 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 ≥ 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 reiškinių rizikos padidėjimo (2,5% gydymo silpninimo grupėje, palyginti su 3,2% kontrolinėje grupėje; p rodmuo nenusileidimui = 0,0115), nei antrinės vertinamosios baigties ≥ 2 klasės kraujavimo pagal BARC klasifikaciją rizikos padidėjimo ((5%) gydymo silpninimo grupėje, palyginti su 6% kontrolinėje grupėje ($p = 0,23$)). Kumuliacinis visų kraujavimo reiškinių (1–5 klasės pagal BARC klasifikaciją) dažnis buvo 9% (114 reiškinių) gydymo silpninimo grupėje, palyginti su 11% (137 reiškiniai) kontrolinėje grupėje ($p = 0,14$).

Dvigubas antitrombocitinis gydymas (DATG) ištikus ūminiam nedideliam II ar vidutinei ar didelei cerebrovaskulinio reiškinių rizikai keliančiam PSIP

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

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

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

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo naujas insulto reiškinys (išeminis ir hemoraginis) per pirmąsias 90 parų po ūminio mažojo II ar didelę rizikai keliančio PSIP. Toks reiškinys atsirado 212 pacientų (8,2 %) klopidoirelio-ASR grupėje, palyginti su 303 pacientais (11,7 %) ASR grupėje (rizikos santykis [RS], 0,68; 95 % pasikliautinis intervalas [PI], 0,57-0,81; $P < 0,001$). II pasireiškė 204 pacientams (7,9 %) klopidoirelio-ASA grupėje, palyginti su 295 (11,4 %) ASR grupėje (RS, 0,67; 95 % PI, 0,56-0,81; $P < 0,001$). Hemoraginis insultas pasireiškė 8 pacientams kiekvienoje iš dviejų tyrimo grupių (0,3 % kiekvienoje grupėje). Vidutinio sunkumo ar sunkus kraujavimas atsirado septyniems pacientams (0,3 %) klopidoirelio-ASR grupėje ir aštuoniems pacientams (0,3 %) ASR grupėje ($P = 0,73$). Bet kokio kraujavimo dažnis buvo 2,3 % klopidoirelio-ASR grupėje, palyginti su 1,6 % ASR grupėje (RS, 1,41; 95 % PI, 0,95-2,10; $P = 0,09$).

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

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

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

CHANCE ir POINT poveikio laiko atžvilgiu analizė

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

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

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

KLP – klopidogrelis

Prieširdžių virpėjimas

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

ACTIVE-W tyrimas parodė, kad gydymas vitamino K antagonistais buvo veiksmingesnis nei 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 vartojamas kartu su ASR (n=3 782). Rekomenduojama ASR dozė buvo nuo 75 mg iki 100 mg per parą. Pacientai buvo gydomi iki 5 metų.

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

Svarbiausi neįtraukimo kriterijai buvo 6 ankstesnių mėnesių laikotarpiu dokumentuota pepsinė opa, buvęs kraujavimas į smegenis, reikšminga trombocitopenija (trombocitų kiekis < 50 x 10⁹/l), būtinybė vartoti klopidogrelio 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 vaistų, 52,1 % beta adrenoblokatorių, 54,6 % AKF inhibitorių ir 25,4 % statinų.

Pacientų, kuriems pasireiškė pagrindinė vertinamoji baigtis (vertintas laikas iki pirmojo insulto, MI, sisteminio su CNS nesusijusio embolinio reiškinio atsiradimo ar mirties nuo kraujagyslinio sutrikimo) skaičius buvo 832 (22,1%) klopidogreliu 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%) klopidogrelio ir ASR vartojusius pacientus bei 408 (10,8%) placebo ir ASR vartojusius pacientus (santykinės rizikos sumažėjimas 28,4%; 95% PI 16,8% - 38,3%; $p=0,00001$).

Vaikų populiacija

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

Atsitiktinių imčių dvigubai koduoto paralelinių grupių tyrimo (CLARINET) metu 906 pediatriniai pacientai (naujagimiai ir kūdikiai), kurie sirgo cianozę sukeliančia įgimta širdies liga ir kurių būklė buvo palengvinta padarant šuntą tarp sisteminės ir plaučių arterinės kraujotakos, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir vartojo arba 0,2 mg/kg kūno svorio klopidogrelio dozę ($n=467$), arba placebo ($n=439$). Be to, iki antrojo chirurginio gydymo etapo buvo tęsiamas bazinis gydymas. Vidutinis laikotarpis tarp būklę palengvinančio šunto suformavimo ir pirmojo vaistinio preparato pavartojimo buvo 20 dienų. Maždaug 88% pacientų vartojo ir ASR (paros dozė buvo 1-23 mg/kg kūno svorio). Analizuojant pagrindinę sudėtinę vertinamąją baigtį, kurią sudarė mirtis, šunto trombozė ar su širdimi susijusi intervencija iki 120-tos gyvenimo dienos po sutrikimo, kurio priežastimi laikyta trombozė, nustatyta, kad jos dažnis statistiškai reikšmingai grupėse nesiskyrė (89 [19,1%] klopidogrelio vartojusių pacientų grupėje ir 90 [20,5%] placebo vartojusiųjų pacientų grupėje) (žr. 4.2 skyrių). Kraujavimas buvo reakcija, apie kurią dažniausiai pranešta ir klopidogrelio, 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, klopidogrelio vartojo iki 18 mėnesių amžiaus. Jokių naujų su saugumu susijusių problemų šiuo ilgalaikio stebėjimo laikotarpiu neiškilo.

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

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 (neveiklaus) metabolito pusinės eliminacijos laikas tiek po vienkartinės, tiek po kartotinių dozių yra 8 valandos.

Farmakogenetika

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

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

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

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

aktyvus.

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

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

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

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

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

Ypatingosios populiacijos

Veiklaus klopidogrelio metabolito farmakokinetika specialiosioms populiacijoms nėra žinoma.

Inkstų veiklos sutrikimai

Kartotinai vartojant po 75 mg 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 vaistinį preparatą toleruoja gerai.

Kepenų veiklos sutrikimai

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

Rasė

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

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

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

nenustatyta.

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys:

Laktozė monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė
Hidroksipropilceliuliozė (E463)
Krospovidonas (A tipo)
Hidrintas augalinis aliejus
Natrio laurilsulfatas

Tabletės plėvelė:

Laktozė monohidratas
Hipromeliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 4000
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Indigokarminas (E132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Perforuotos nulupamos dalomosios aliuminio-aliuminio lizdinės plokštelės, perforuotos dalomosios aliuminio-aliuminio lizdinės plokštelės ir DTPE buteliukai su polipropileno uždoriais arba vaikų sunkiai atidaromais polipropileno uždoriais ir silikagelio sausikliu. Perforuotose ir perforuotose nulupamose lizdinėse plokštelėse yra 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 arba 100x1 plėvele dengtų tablečių. Kalendorinė pakuotė su perforuotomis aliuminio-aliuminio lizdinėmis plokštelėmis, kuriose yra 28x1 plėvele dengtų tablečių. Buteliukai, kuriuose yra 30 arba 100 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/975/001	Kartono dėžutė, kurioje yra 14x1 plėvele dengtų tablečių perforuotose nulupamose dalomosiose aliuminio/ aliuminio lizdinėse plokštelėse
EU/1/14/975/002	Kartono dėžutė, kurioje yra 28x1 plėvele dengtos tabletės perforuotose nulupamose dalomosiose aliuminio/ aliuminio lizdinėse plokštelėse
EU/1/14/975/003	Kartono dėžutė, kurioje yra 30x1 plėvele dengtų tablečių perforuotose nulupamose dalomosiose aliuminio/ aliuminio lizdinėse plokštelėse
EU/1/14/975/004	Kartono dėžutė, kurioje yra 50x1 plėvele dengtų tablečių perforuotose nulupamose dalomosiose aliuminio/ aliuminio lizdinėse plokštelėse
EU/1/14/975/005	Kartono dėžutė, kurioje yra 84x1 plėvele dengtos tabletės perforuotose nulupamose dalomosiose aliuminio/ aliuminio lizdinėse plokštelėse
EU/1/14/975/006	Kartono dėžutė, kurioje yra 90x1 plėvele dengtų tablečių perforuotose nulupamose dalomosiose aliuminio/ aliuminio lizdinėse plokštelėse
EU/1/14/975/007	Kartono dėžutė, kurioje yra 100x1 plėvele dengtų tablečių perforuotose nulupamose dalomosiose aliuminio/ aliuminio lizdinėse plokštelėse
EU/1/14/975/008	DTPE buteliukas, kuriame yra 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/14/975/009	DTPE buteliukas, kuriame yra 100 plėvele dengtų tablečių
EU/1/14/975/010	Kartono dėžutė, kurioje yra 14x1 plėvele dengtų tablečių perforuotose aliuminio/ aliuminio lizdinėse plokštelėse
EU/1/14/975/011	Kartono dėžutė, kurioje yra 28x1 plėvele dengtų tablečių perforuotose aliuminio/ aliuminio lizdinėse plokštelėse
EU/1/14/975/012	Kartono dėžutė, kurioje yra 30x1 plėvele dengtų tablečių perforuotose aliuminio/ aliuminio lizdinėse plokštelėse
EU/1/14/975/013	Kartono dėžutė, kurioje yra 50x1 plėvele dengtų tablečių perforuotose aliuminio/ aliuminio lizdinėse plokštelėse
EU/1/14/975/014	Kartono dėžutė, kurioje yra 84x1 plėvele dengtų tablečių perforuotose aliuminio/ aliuminio lizdinėse plokštelėse
EU/1/14/975/015	Kartono dėžutė, kurioje yra 90x1 plėvele dengtų tablečių perforuotose aliuminio/ aliuminio lizdinėse plokštelėse
EU/1/14/975/016	Kartono dėžutė, kurioje yra 100x1 plėvele dengtų tablečių perforuotose aliuminio/ aliuminio lizdinėse plokštelėse
EU/1/14/975/017	Kartono dėžutė, kurioje yra 28x1 plėvele dengtų tablečių kalendorinėje pakuotėje, perforuotose aliuminio/aliuminio lizdinėse plokštelėse

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. vasario 19 d.
Paskutinio perregistravimo data 2019 m. lapkričio 11 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, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Vengrija

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Vokietija

Balkanpharma Dupnitsa AD
3 Samokovsko Shosse Str.
Dupnitsa 2600
Bulgarija

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

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

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ - PERFORUOTA, NULUPAMA LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel ratiopharm 75 mg plėvele dengtos tabletės
clopidogrelum

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

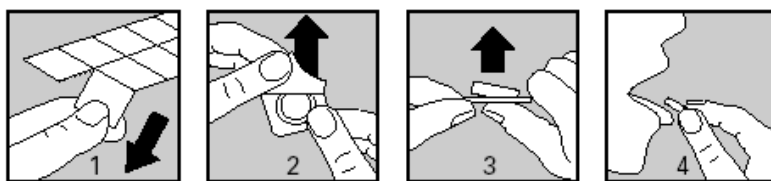
4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną



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

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/975/001	14x1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/14/975/002	28x1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/975/003	30x1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/14/975/004	50x1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/14/975/005	84x1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/975/006	90x1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/14/975/007	100x1 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Clopidogrel ratiopharm 75 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ – KITOS PERFORUOTOS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel ratiopharm 75 mg plėvele dengtos tabletės
Clopidogrelum

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/975/010	14x1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/14/975/011	28x1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/975/012	30x1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/14/975/013	50x1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/14/975/014	84x1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/975/015	90x1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/14/975/016	100x1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/14/975/017	28x1 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Clopidogrel ratiopharm 75 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel ratiopharm 75 mg plėvele dengtos tabletės
Clopidogrelum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Teva B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

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

KALENDORINĖ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (28x1 plėvele dengtų tablečių)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel ratiopharm 75 mg plėvele dengtos tabletės
clopidogrelum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Teva B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Savaitės dienos

P

A

T

K

Pn

Š

S

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ buteliukams (30 arba 100 plėvele dengtų tablečių)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Clopidogrel ratiopharm 75 mg plėvele dengtos tabletės
Clopidogrelum

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

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

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių
100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

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 (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/975/008	30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/14/975/009	100 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Clopidogrel ratiopharm 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 MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

BUTELIUKO ETIKETĖ (30 arba 100 plėvele dengtų tablečių)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Clopidogrel ratiopharm 75 mg plėvele dengtos tabletės
Clopidogrelum
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

30 plėvele dengtų tablečių
100 plėvele dengtų tablečių

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

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

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Clopidogrel ratiopharm ir kam jis vartojamas

Clopidogrel ratiopharm priklauso vaistų, vadinamų trombocitų agregacijos inhibitoriais, grupei. Trombocitai yra labai mažos kraujo plokštelės, kurios sulimpa kraujui krešant. Neleisdami joms sulipti antitrombocitiniai vaistai mažina galimybę susidaryti kraujo krešuliams (pasireikšti trombozei).

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

Clopidogrel ratiopharm 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 užsikūšusią ar susiaurėjusią arteriją gali įstatyti stentą, kad būtų atkurta veiksminga kraujotaka. Gydytojas Jums galėjo skirti ir acetilsalicilo rūgšties (ji yra daugelio vaistų nuo skausmo, karščiavimo ir mažinančių kraujo krešėjimą vaistų sudedamoji dalis);
- Jums pasireiškė insulto simptomų, kurie greitai išnyko (tokia būklė dar vadinama praeinančiu smegenų išemijos priepuoliu) arba Jus ištiko lengvas (negalios nesukeliantis) išeminis insultas. Gydytojas Jums galėjo skirti ir acetilsalicilo rūgšties, gydymą pradėdant per pirmąsias 24 valandas;
- Jums būna nereguliarus širdies plakimas, būklė, vadinama prieširdžių virpėjimu ir Jūs negalite gerti vaistų, vadinamų geriamųjų antikoagulantų (vitamino K antagonistų), kurie apsaugo nuo krešulių susidarymo ir neleidžia didėti jau susidariusiems krešuliams. Jums buvo pasakyta, kad šiai būklei gydyti geriamieji antikoagulantai yra veiksmingesni nei acetilsalicilo rūgštis ar jos derinimas kartu su Clopidogrel ratiopharm. Gydytojas Jums paskyrė Clopidogrel ratiopharm ir acetilsalicilo rūgštį, nes Jūs negalite vartoti geriamųjų antikoagulantų ir nėra kraujavimo pavojus.

2. Kas žinotina prieš vartojant Clopidogrel ratiopharm

Clopidogrel ratiopharm vartoti draudžiama

- Jeigu yra alergija klopidogreliui 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 siunkia kepenų liga.

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti Clopidogrel ratiopharm,

- 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 (Jus ištiko išeminis insultas), kuris susidarė per pastarąsias septynias dienas;
- jeigu sergate inkstų arba kepenų liga;
- jeigu Jums yra buvusi alergija arba alerginė reakcija bet kuriam vaistui, kuriuo gydoma Jūsų liga;
- jeigu Jums anksčiau buvo pasireiškęs netrauminis kraujavimas į smegenis.

Kol vartojate Clopidogrel ratiopharm:

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

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima duoti vaikams, nes jis bus neveiksmingas.

Kiti vaistai ir Clopidogrel ratiopharm

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

Kai kurie vaistai gali keisti Clopidogrel ratiopharm 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 ar kitų trombocitų agregaciją slopinančių vaistų;
 - o selektyvių serotonino reabsorbcijos inhibitorių (įskaitant, bet neapsiribojant fluoksetinu ar

- fluvoksaminu), paprastai vartojamų depresijai gydyti;
- rifampicino (jo vartojama sunkioms infekcijoms gydyti);
- omeprazolo arba ezomeprazolo, vaistų nuo skrandžio veiklos sutrikimo;
- flukonazolo arba vorikonazolo, vaistų, vartojamų grybelinei infekcijai gydyti;
- efavirenzo ar kitų antiretrovirusinių vaistų (vartojamų gydyti nuo ŽIV infekcijos);
- karbamazepino, vaisto, vartojamo epilepsijai gydyti;
- moklobemido, vartojamo depresijai gydyti;
- repaglinido, vaisto, vartojamo cukriniam diabetui gydyti;
- paklitakselio, vaisto, vartojamo vėžiui gydyti;
- opioidus: gydymo klopidogreliu laikotarpiu gydytoją apie tai būtina informuoti prieš skiriant bet kokį opioidą (jį vartojama stipriam skausmui malšinti);
- rozuvastatino (jo vartojama cholesterolio kiekiui mažinti).

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

Clopidogrel ratiopharm vartojimas su maistu ir gėrimais

Clopidogrel ratiopharm galima gerti ir valgant, ir nevalgius.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumo laikotarpiu šio vaisto vartoti nerekomenduojama.

Jei esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jeigu pastojote Clopidogrel ratiopharm vartojimo metu, nedelsdama pasitarkite su gydytoju, kadangi nėštumo metu vartoti Clopidogrel ratiopharm nerekomenduojama.

Jei vartojate šį vaistą, nežindykite.

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

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš vartodama bet kokį vaistą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Clopidogrel ratiopharm neturėtų veikti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Clopidogrel ratiopharm sudėtyje yra laktozės

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

Clopidogrel ratiopharm sudėtyje yra natrio

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

3. Kaip vartoti Clopidogrel ratiopharm

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 Clopidogrel ratiopharm 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 arba 600 mg (1 ar 2 tabletes po 300 mg arba 4 ar 8 tabletes po 75 mg) Clopidogrel ratiopharm dozę. Toliau rekomenduojama dozė yra viena 75 mg Clopidogrel ratiopharm tabletė per parą, vartojama taip, kaip aprašyta anksčiau.

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

Clopidogrel ratiopharm vartokite tiek laiko, kiek paskyrė Jūsų gydytojas.

Instrukcija, kaip išimti tabletes iš lizdinės plokštelės yra nurodyta ant išorinės nulupamų lizdinių plokštelių dėžutės.

Ką daryti pavartojus per didelę Clopidogrel ratiopharm dozę

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

Pamiršus pavartoti Clopidogrel ratiopharm

Jei pamiršote pavartoti Clopidogrel ratiopharm, bet prisiminėte ne vėliau kaip po 12 valandų, iškart išgerkite praleistą dozę, o kitą gerkite įprastu laiku.

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

Esant kalendorinei pakuotei 28 x 1 tabletės, galite pasitikrinti kurią dieną suvartojote paskutinę Clopidogrel ratiopharm tabletę, pagal ant lizdinės plokštelės išspausdintą kalendorių.

Nustojus vartoti Clopidogrel ratiopharm

Nenutraukite gydymo, kol gydytojas nepasakys to padaryti. Prieš nustodami 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 visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsirado:

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

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

Ką daryti, jei vartodami Clopidogrel ratiopharm 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 šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
Viduriavimas, pilvo skausmas, virškinimo sutrikimas ar rėmens graužimas.

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

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):
Galvos sukimasis, krūtų padidėjimas vyrams.

Labai reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):
Gelta; stiprus pilvo skausmas su arba be nugaros skausmo; karščiavimas; kvėpavimo pasunkėjimas, kartais susijęs su kosuliu; generalizuotos alerginės reakcijos (pvz., bendrasis karščio pojūtis su staiga atsiradusia bloga bendrąja savijauta ir 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.

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

Padidėjusio jautrumo reakcijos su krūtinės arba pilvo skausmu, nuolatiniai mažo cukraus kiekio kraujyje simptomai.

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

Pranešimas apie šalutinį poveikį

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

5. Kaip laikyti Clopidogrel ratiopharm

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, buteliuko arba lizdinės plokštelės 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 išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Clopidogrel ratiopharm sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra klopidogrelis. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg klopidogrelio (vandenilio sulfato pavidalu).

- Pagalbinės medžiagos yra (žr. 2 skyrių „Clopidogrel ratiopharm sudėtyje yra laktozės“ ir „Clopidogrel ratiopharm sudėtyje yra natrio“):
 - Tabletės branduolys: laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, hidroksipropilceliuliozė (E463), krospovidonas (A tipo), hidrintas augalinis aliejus ir natrio laurilsulfatas.
 - Tabletės plėvelė: laktozė monohidratas, hipromeliozė (E464), titano dioksidas (E171), makrogolis 4000, raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172) ir indigokarminas (E132).

Clopidogrel ratiopharm išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Clopidogrel ratiopharm 75 mg plėvele dengtos tabletės yra nuo šviesiai rausvos iki rausvos spalvos, plėvele dengtos, kapsulės formos tabletės. Vienoje pusėje įspausta „93“, kitoje – „7314“.
- Clopidogrel ratiopharm tiekiamas perforuotomis, dalomosiomis aliuminio/aliuminio lizdinėmis plokštelėmis arba DTPE buteliukais su polipropileno uždoriais arba vaikų sunkiai atidaromais polipropileno uždoriais ir silikagelio sausikliu.
Pakuotės dydžiai:
 - Nulupamomis arba nenulupamomis perforuotomis, dalomosiomis aliuminio/aliuminio lizdinėmis plokštelėmis, kuriose yra 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 arba 100x1 tablečių.
 - Kalendorinė pakuotė su perforuotomis, nenulupamomis lizdinėmis plokštelėmis, kuriose yra 28x1 tablečių.
 - DTPE buteliukais, kuriuose yra 30 arba 100 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

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

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

Gamintojai

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Vengrija

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Vokietija

Balkanpharma Dupnitsa AD
3 Samokovsko Shosse Str.
Dupnitsa 2600
Bulgarija

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140202

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,
Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

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