

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel Teva Generics 75 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg klopidoirelio (hidrochlorido pavidalu).

Pagalbinės medžiagos:

Kiekvienoje tabletėje yra 13 mg hidrinto ricinų aliejaus.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengtos tabletė

Tabletės yra rožinės, apvalios ir šiek tiek abipus išgaubtos.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Klopidogrelis vartojamas aterotrombozės reiškinių profilaktikai suaugusiems:

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

Daugiau duomenų pateikiama 5.1 skyriuje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

- Suaugusiems ir senyviems žmonėms
Klopidogrelis reikia vartoti po 75 mg kartą per parą neatsižvelgiant į valgį.
Ligoniams, kenčiantiems nuo ūminio vainikinių arterijų sindromo:
 - Nesusijusio su ST tarpo pakilimu (nestabili krūtinės angina arba miokardo infarktas be Q bangos): iš pradžių reikia duoti vienkartinę 300 mg prisotinimo dozę, paskui – po 75 mg kartą per parą (kartu su 75 mg-325 mg acetilsalicilo rūgštimi (ASR) per parą). Kadangi nuo didesnių ASR dozių didėja kraujavimo pavojus, ASR dozė turėtų būti ne didesnė kaip 100 mg. Optimali gydymo trukmė formaliai nenustatyta. Klinikiniais tyrimais pagrįsta gydymo trukmė – iki 12 mėnesių, didžiausia nauda nustatyta vaistinio preparato vartojant tris mėnesius (žr. 5.1 skyrių).
 - Miokardo infarktas su ST segmento pakilimu: pradedant 300 mg prisotinimo doze, skiriama 75 mg klopidogrelis dozė vieną kartą per parą, kartu skiriant ASR ir trombolitikų, arba tik ASR. Vyresniems kaip 75 metų pacientams klopidogrelis paskiriamas be prisotinimo dozės. Sudėtinis gydymas turi būti pradėtas kaip galima anksčiau nuo simptomų pradžios ir tęsiamas ne mažiau kaip keturias savaites. Klopidogrelis ir ASR derinio vartojimo ilgiau kaip keturias savaites nauda netirta (žr. 5.1 skyrių).

- **Farmakogenetika**
Bloga CYP2C19 metabolinė būklė yra susijusi su reakcijos į klopido­gre­lį susilpnėjimu. Optimalus dozavimo režimas asmenims, kurių fermentų, dalyvaujančių metabolizme, būklė bloga, dar nenustatyta (žr. 5.2 skyrių).
- **Vaikai**
Klopido­gre­lio saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams kol kas nenustatytas.
- **Inkstų funkcijos sutrikimas**
Pacientų su sutrikusia inkstų veikla gydymo patirties yra nedaug (žr. 4.4 skyrių).
- **Kepenų funkcijos sutrikimas**
Pacientų, sergančių vidutinio sunkumo kepenų liga, kuri gali sąlygoti kraujavimo diatezę, gydymo patirties yra nedaug (žr. 4.4 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba kuriai nors pagalbinei medžiagai.
- Sunkus kepenų veiklos sutrikimas.
- Patologinis kraujavimas, pavyzdžiui, kraujuojanti opa arba kraujotakos sutrikimas į smegenis.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimas ir hematologiniai sutrikimai

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

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

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

Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP)

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

Neseniai buvęs išeminis insultas

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

Cytochromas P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

Inkstų sutrikimas

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

Kepenų sutrikimas

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

Pagalbinės medžiagos

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

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

Acetilsalicilo rūgštis (ASR). ASR nekeičia klopido­grelio 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, klopido­grelio sukeltas kraujavimo laiko pailgėjimas reikšmingai nepadidėja. Galima farmakodinaminė klopido­grelio ir acetilsalicilo rūgšties sąveika, dėl jos gali padidėti kraujavimo pavojus. Taigi, šiuos vaistinius preparatus kartu vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių). Nepaisant to, klopido­grelis ir ASR kartu buvo vartoti iki vienerių metų (žr. 5.1 skyrių).

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

Tromboliziniai vaistiniai preparatai. Kartu vartojamų klopido­grelio, specifiskai fibriną veikiančių bei kitokių trombolizinių vaistinių preparatų ir heparino grupės vaistinių 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).

Derinimas su kitais vaistiniais preparatais

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

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

Protonų siurblio inhibitoriai (PSI).

Kryžminio klinikinio tyrimo metu klopido­gre­lis (įsotinimo dozė buvo 300 mg ir vėliau 75 mg per parą) buvo paskirtas vartoti vienas ir kartu su omeprazolu (80 mg vienu metu su klopido­gre­liu) 5 dienas. Kai klopido­gre­lio ir omeprazolo buvo vartojama kartu, aktyvaus klopido­gre­lio metabolito poveikis sumažėjo 45% (1 dieną) ir 40% (5 dieną). Kai klopido­gre­lio ir omeprazolo buvo vartojama kartu, vidutinis trombocitų agregacijos slopinimas (TAS) pridėjus 5 µM ADP, sumažėjo 39% (po 24 valandų) ir 21% (5 dieną). Kito tyrimo duomenys parodė, kad klopido­gre­lio ir omeprazolo vartojimas 12 valandų skirtumu neapsaugo nuo jų sąveikos, kuri gali atsirasti dėl slopinančio omeprazolo poveikio CYP2C19. Tikėtina, kad su klopido­gre­liu panašiai sąveikauja ir ezomeprazolas.

Stebėjimo ir klinikinių tyrimų metu gauti prieštaringi duomenys dėl šios farmakokinetinės (FK) ir farmakodinaminės (FD) sąveikos klinikinės reikšmės pagrindinių širdies ir kraujagyslių reiškinių atsiradimui. Atsargumo dėlei neturėtų būti skatinama kartu vartoti omeprazolo ar ezomeprazolo (žr. 4.4 skyrių). Galutinių duomenų apie klopido­gre­lio farmakodinaminę sąveiką su kitais PSI nėra.

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

Kiti vaistiniai preparatai.

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

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

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

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

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

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

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

Ar klopido grelio išsiskiria su moters pienu, nežinoma. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad klopido grelio su pienu išsiskiria. Atsargumo dėlei Clopidogrel Teva Generics B.V. vartojimo laikotarpiu maitinimo krūtimi tėti nerekomenduojama

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Klopido grelis gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Klopido grelio saugumas vertintas tiriant daugiau nei 42 000 pacientų, dalyvavusių klinikiniuose tyrimuose, iš jų daugiau nei 9 000 pacientų gydėsi 1 metus ar ilgiau. Duomenys apie kliniškai svarbias CAPRIE, CURE, CLARITY ir COMMIT tyrimų metu pastebėtas nepageidaujamas reakcijas pateikti toliau. Bendrai paėmus, CAPRIE tyrimo metu 75 mg klopido grelio paros dozės toleravimas buvo panašus kaip ir 325 mg ASR paros dozės ir nepriklausė nuo amžiaus, lyties ar rasės. Be klinikinių tyrimų patirties, buvo gauti ir spontiniai pranešimai apie nepageidaujamas reakcijas.

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

CAPRIE tyrimo duomenimis, bendrasis kraujavimų dažnumas gydant arba klopido greliu, arba ASR, buvo 9,3%. Stiprių kraujavimų buvo 1,4% klopido greliu ir 1,6% ASR gydytų ligonių.

CURE tyrimo duomenimis, didelio kraujavimo reiškinų dažnis, gydant klopido greliu ir ASR, priklausė nuo ASR dozės (<100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; > 200 mg: 4,9%). Tai pastebėta ir gydant placebo kartu su ASR (< 100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; > 200 mg: 4,0%). Kraujavimų (gyvybei pavojingų, gausių, negausių ir kitokių) pavojus mažėjo ilgėjant tyrimo trukmei: 0-1 mėnesį klopido greliu gydytų ligonių grupėje kraujavimų dažnumas buvo 9,6%, placebo grupėje – 6,6%, gydytų 1-3 mėnesius – klopido grelio grupėje 4,5%, o placebo grupėje 2,3%, gydytų 3-6 mėnesius – 3,8% ir 1,6%, gydytų 6-9 mėnesius – 3,2% ir 1,5%, gydytų 9-12 mėnesių – 1,9% ir 1,0%. Per pirmąsias 7 dienas po vainikinių arterijų šuntavimo operacijų stiprių kraujavimų nepadaugėjo, kai gydymas klopido greliu ir ASR buvo nutrauktas daugiau kaip prieš 5 dienas iki operacijos (4,4% klopido greliu ir ASR ir 5,3% placebo ir ASR gydytų ligonių). Kai likus 5 dienoms iki šuntavimo operacijos toliau buvo gydoma, gausiai kraujavo 9,6% klopido greliu ir ASR bei 6,3% placebo ir ASR gydytų ligonių.

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

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

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios arba klinikinių tyrimų metu, arba pastebėtos vaistiniam preparatui esant rinkoje, pateiktos toliau lentelėje. Jų dažnis vertintas taip: dažnos ($\geq 1/100$, $< 1/10$), nedažnos ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), retos ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), labai retos ($< 1/10\ 000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemų klasė	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija	Neutropenija, įskaitant sunkią neutropeniją	Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP) (žr. 4.4 skyrių), aplastinė anemija, pancitopenija, agranulocitozė, sunki trombocitopenija, granulocitopenija, mažakraujystė
Imuninės sistemos sutrikimai				Seruminė liga, anafilaktoidinės reakcijos
Psichikos sutrikimai				Haliucinacijos, sumišimas
Nervų sistemos sutrikimai		Kraujavimas į kaukolės ertmę (kai kurie atvejai buvo mirtini), galvos skausmas, parestezija, svaigulys		Skonio jutimo sutrikimai
Akių sutrikimai		Kraujavimas akyse (junginėje, akies obuolyje, tinklainėje)		
Ausų ir labirintų sutrikimai			Galvos sukimasis	
Kraujagyslių sutrikimai	Hematoma			Sunkus kraujavimas, kraujavimas iš operacinės žaizdos, vaskulitas, hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kraujavimas iš nosies			Kraujavimas kvėpavimo sistemoje (kraujas skrepliuose, kraujavimas plaučiuose), bronchų spazmas, intersticinis pneumonitas
Virškinimo trakto sutrikimai	Kraujavimas virškinimo trakte, viduriavimas, pilvo skausmas, dispepsija	Skrandžio opa ir dvylikapirštės žarnos opa, gastritas, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, vidurių pūtimas	Kraujavimas retroperitoniniame tarpe	Kraujavimas virškinimo trakte ir retroperitoniniame tarpe (kai kuriais atvejais pasibaigęs mirtimi), pankreatitas, kolitas (įskaitant opinį ar limfocitinį kolitą), stomatitas.
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				Ūmus kepenų funkcijos nepakankamumas, hepatitas, nenormalūs kepenų veiklos tyrimų rezultatai
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Kraujosruvos	Išbėrimas, niežulys, kraujavimas odoje (purpura)		Pūslinis dermatitas (toksinė epidermio nekrolizė, <i>Stevens Johnson</i> sindromas, daugiaformė eritema), angioedema, eritematozinis

Organų sistemų klasė	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
				išbėrimas, dilgėlinė, egzema, paprastoji kerpligė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				Kraujavimas į skeletą ar raumenis (hemartrozė), artritas, sąnarių skausmas, raumenų skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Hematurija		Glomerulonefritas, padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Kraujavimas dūrio vietoje			Karščiavimas
Tyrimai		Pailgėjęs kraujavimo laikas, sumažėjęs neutrofilų skaičius, sumažėjęs trombocitų skaičius		

4.9. Perdozavimas

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

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

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

75 mg klopido grelio paros dozė labai slopina ADP sukeltą trombocitų agregaciją jau pirmąją parą. Jį vartojant kartotinai šis poveikis stiprėja ir nusistovi 3-7 dieną. Kai poveikis yra nusistovėjęs, 75 mg

paros dozė nuslopina agregaciją vidutiniškai 40-60%. Nutraukus gydymą per 5 dienas trombocitų agregacija ir kraujavimo laikas dažniausiai palaipsniui grįžta į pradinį lygį.

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

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

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

Klopidogrelis reikšmingai mažino naujų išeminių reiškinių (miokardo infarkto, išeminio insulto ir mirčių nuo kraujagyslių ligų) dažnumą, lyginant su ASR. Atliekant analizę paaiškėjo, kad klopidogreliu gydytiems ligoniams buvo 939, o ASR gydytiems ligoniams – 1 020 reiškinių (santykinis rizikos sumažėjimas (SRS) 8,7% [95% PI: 0,2-16,4]; $p = 0,045$); tai reiškia, kad iš 1 000 ligonių, gydytų dvejus metus, papildomai 10 ligonių (PI: 0-20) buvo apsaugoti nuo naujo išeminio reiškinių. Bendrojo mirtingumo, kaip antrinio kriterijaus, analizės duomenimis, reikšmingo skirtumo tarp klopidogrelis ir ASR nepastebėta (atitinkamai 5,8% ir 6,0%).

Analizuojant pogrupius pagal ligas (miokardo infarktą, išeminį insultą ir PAL), didžiausias teigiamas poveikis (statistiškai reikšmingas; $p = 0,003$) nustatytas ligoniams, sirgusiems PAL (ypač tiems, kurie buvo sirgę ir miokardo infarktu) (SRS = 23,7%, PI nuo 8,9 iki 36,2), ir mažesnis (reikšmingai nesiskyręs nuo ASR) – insultu sirgusiems ligoniams (SRS = 7,3%, PI nuo -5,7 iki 18,7 [$p=0,258$]). Ligonius, kuriuos neseniai buvo ištikęs miokardo infarktas, gydymas klopidogreliu buvo ne toks veiksmingas kaip ASR, bet skirtumas statistiškai nereikšmingas (SRS = -4,0%, PI nuo -22,5 iki 11,7 [$p=0,639$]). Be to, pogrupių pagal amžių analizė parodė, kad teigiamas klopidogrelis poveikis vyresniems kaip 75 metų ligoniams buvo mažesnis negu 75 metų ir jaunesniems ligoniams.

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

Ūminis vainikinių arterijų sindromas

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

Klopidogreliu gydytų ligonių, kuriems nustatyta pagrindinė vertinamoji baigtis [kardiovaskulinė (KV) mirtis, miokardo infarktas (MI) arba insultas], buvo 582 (9,3%), o placebo gydytų ligonių – 719 (11,4%); santykinė rizika klopidogreliu gydytiems ligoniams sumažėjo 20% (95% PI 10-28%, $p = 0,00009$) (santykinė rizika sumažėjo 17%, kai ligoniai buvo gydomi konservatyviai, 29% – kai buvo atliekama perkutaniinė 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 klopido greliu ir ASR pageidaujami pokyčiai toliau nedidėjo, o kraujavimų pavojus liko (žr. 4.4 skyrių).

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

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

Rezultatai, nustatyti vertinant pagal įvairius rodiklius (pvz., nestabilią krūtinės angina arba MI be Q bangos, mažą ir didelį rizikos lygį, cukrinį diabetą, revaskuliarizacijos būtinumą, amžių, lytį ir kitus), atitiko pagrindinės analizės rezultatus. 2172 pacientų (17% visų CURE dalyvavusių ligonių), kuriems buvo įstatytas stentas (Stent-CURE), duomenų post-hoc analizė parodė, kad klopido greliu gydytiems ligoniams pasireiškė reikšmingas reliatyvus rizikos sumažėjimas (RRS), palyginti su placebo vartojusiais pacientais: 26,2%, vertinant pagrindinę baigtį (mirtį nuo širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų, MI, insultą), bei 23,9%, vertinant antrinę baigtį (mirtį nuo širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų, MI, insultą ar į gydymą nereaguojančią išemiją). Be to, minėtiems pacientams nekilo jokių ypatingų problemų dėl klopido grelio saugumo. Duomenys, gauti analizuojant šio pogrupio pacientus, atitiko bendrus tyrimo rezultatus.

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

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

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

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

Į 2x2 faktorialo modelio klinikinį tyrimą COMMIT buvo įtraukti 45 852 pacientai, kuriems nuo įtariamo MI su jį patvirtinančiais EKG pakitimais (pvz., ST pakilimas, ST nusileidimas ar kairiosios

Hiso pluošto šakos blokada) simptomų pradžios buvo praėjusios ne daugiau kaip 24 valandos. Pacientai 28 dienas arba iki išrašymo iš ligoninės gavo klopido­gre­lį (75 mg per parą, n = 22 961) arba placebo (n = 22 891) kartu su ASR (162 mg per parą). Pirminiai tyrimo tikslai (pagrindinės vertinamosios baigtys) buvo bet kokios priežasties nulemta mirtis ir pirmasis kartotinio infarkto, insulto ar mirties pasireiškimas. 27,8% tiriamųjų buvo moterys, 58,4% - 60 metų ir vyresni pacientai (26% - 70 metų ir vyresni), 54,5% pacientų gavo fibrinolitikų.

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

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.

Metabolizmas

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. *In vitro* šis apykaitos kelias yra lydimas CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 ir CYP2B6 fermentų. Veiklusis tiolio metabolitas (išskirtas *in vitro*) greitai ir negrįžtamai jungiasi prie trombocitų receptorių, todėl slopina jų agregaciją.

Šalinimas

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

Farmakogenetika

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

CYP2C19 fenotipo ir genotipo dažnis

Dažnis (%)

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

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

Ryšys tarp CYP2C19 genotipo ir gydymo klopido greliu rezultato buvo įvertintas 2 *post hoc* klinikinių tyrimų analizėse (dalis CLARITY tyrimo $n = 465$] ir TRITON-TIMI 38 tyrimo [$n = 1477$]) bei 5 kohortiniuose tyrimuose (iš viso $n = 6\,489$). CLARITY ir viename iš kohortinių tyrimų ($n = 765$; Trenk), širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų dažnis skirtingo genotipo grupėse labai nesiskyrė. TRITON-TIMI 38 ir 3 kohortiniuose tyrimuose ($n = 3\,516$; Cole, Sibbing, Giusti), pacientams, kurių metabolizmas sutrikęs (vidutiniškas ir blogas kartu), nustatėsi dažnesni širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai (mirtis, miokardo infarktas ir insultas) arba stenų trombozės lyginant su aktyviai metabolizuojančiais. Penktame kohortiniame tyrime ($n=2\,208$; Simon) tokie sutrikimai buvo dažniau stebimi tik blogai metabolizuojančiųjų grupėje.

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

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

Ypatingosios populiacijos

Veiklaus klopido grelio metabolito farmakokinetika specialiosioms populiacijoms nėra žinoma.

Inkstų veiklos sutrikimai

Kartotinai vartojant po 75 mg klopido grelio per parą, kai inkstų veikla labai sutrikusi (kreatinino klirensas nuo 5 iki 15 ml/min.), ADP sukelta trombocitų agregacija slopinama mažiau (25%) negu sveikų žmonių organizme, tačiau kraujavimo laikas pailgėja panašiai kaip ir sveikiems žmonėms, vartojantiems po 75 mg klopido grelio per parą. Be to, visi ligoniai vaistinį preparatą toleruoja gerai.

Kepenų veiklos sutrikimai

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

Rasė

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

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atliekant iiklinikinius 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 vaistini preparatą metabolizuojantiems kepenų fermentams. Žmonėms, vartojusiems gydymą klopido grelio dozę, jokio poveikio metabolizuojantiems kepenų fermentams nepastebėta.

Duodant žiurkėms ir babuinams labai didelės dozės, atsirado skrandžio sutrikimų (gastritas, skrandžio erozijų, vėmimas).

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

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

Ištirta, kad klopido grelis neveikia žiurkių patinų ir patelių vaisingumo, o žiurkėms ir triušiams nesukelia teratogeninio poveikio. Duodant klopido grelio žindančioms žiurkių patelėms šiek tiek lėtėjo žiurkiukų raida. Specialiais farmakokinetikos tyrimais, atliktais su žymėtuju klopido greliu, nustatyta, kad nepakitęs vaistinis preparatas ar jo metabolitai 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:

Mikrokristalinė celiuliozė
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Krospovidonas (A tipo)
Makrogolis 6 000
Hidrintas ricinų aliejus

Tabletės plėvelė:

Hidroksipropilceliuliozė (E463)
Titano dioksidas (E171)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Talkas
Propilenglikolis

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Kartono dėžutė, kurioje yra 28, 30, 50, 56, 84, 90 arba 100 plėvele dengtų tablečių OPA/Al/PVC ir aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse arba 28x1, 28x1 (kalendorinė pakuotė) 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 arba 100x1 plėvele dengtų tablečių perforuotose vienadozėse lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

Vaistinis preparatas neberegistruotas

II PRIEDAS

- A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. RINKODAROS TEISĖS SAUGIKAS**

A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJU IŠLEIDIMĄ

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

Krka, d.d., Novo mesto- Locna
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovėnija

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Nyderlandai

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

B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

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

Receptinis vaistinis preparatas.

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

Nebūtini.

- **KITOS SĄLYGOS**

Farmakologinio budrumo sistema

RTT turi garantuoti, kad farmakologinio budrumo sistema, kaip aprašyta Rinkodaros teisės paraiškos modulio 1.8.1. versijoje 8, 2009 metų lapkritis, yra sukurta ir veikia prieš preparatui patenkant į rinką ir jam esant rinkoje.

PASP

Clopidogrel Teva Generics B.V. PASP pateikimo grafikas turi būti suderintas su referencinio vaistinio preparato PASP pateikimo grafiku.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neregistruotas

A. ŽENKLINIMAS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel Teva Generics 75 mg plėvele dengtos tabletės
klopidogrelis

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

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

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 plėvele dengtos tabletės
28x1 plėvele dengta tabletė
30 plėvele dengtų tablečių
30x1 plėvele dengta tabletė
50 plėvele dengtų tablečių
50x1 plėvele dengta tabletė
56 plėvele dengtos tabletės
56x1 plėvele dengta tabletė
84 plėvele dengtos tabletės
84x1 plėvele dengta tabletė
90 plėvele dengtų tablečių
90x1 plėvele dengta tabletė
100 plėvele dengtų tablečių
100x1 plėvele dengta tabletė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

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

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg

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

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (28, 28x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 56x1, 84, 84x1, 90, 90x1, 100, 100x1
plėvele dengta tabletė)**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Teva Generics B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

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

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (28x1 plėvele dengta tabletė kalendorinėje pakuotė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Teva Generics B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P
A
T
K
Pn.
Š
S

Vaistinis preparatas neberegistruotas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

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

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

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

Lapelio turinys

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

1. KAS YRA CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V. IR KAM JIS VARTOJAMAS

Clopidogrel Teva Generics B.V. priklauso grupei vaistų, vadinamų antitrombocitiniais vaistiniais preparatais. Trombocitai yra labai mažos kraujo plokštelės (mažesnės už raudonuosius ir baltuosius kraujo kūnelius), kurios sulimpa kraujui krešant. Neleisdami joms sulipti antitrombocitiniai vaistai mažina galimybę susidaryti kraujo krešuliams (pasireikšti trombozei).

Clopidogrel Teva Generics B.V. vartojamas, kad nesusidarytų kraujo krešulių (trombų) sukietėjusiose kraujagyslėse (arterijose). Šis procesas vadinamas ateroskleroze, jis gali sukelti insultą, širdies priepuolį ar net mirtį.

Clopidogrel Teva Generics B.V. jums paskirtas dėl to, kad nesusidarytų kraujo krešulių ir sumažėtų minėtų sunkių reiškinių pavojus, net:

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

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V.

Clopidogrel Teva Generics B.V. vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) klopidogreliui arba bet kuriai pagalbinei Clopidogrel Teva Generics B.V. medžiagai;
- jeigu sergate liga, kuri sukelia kraujavimą, pavyzdžiui, skrandžio opa ar kraujavimas iš smegenis;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga.

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

Specialių atsargumo priemonių reikia

Jeigu jums yra kuri nors iš išvardytų būklių, prieš vartodami Clopidogrel Teva Generics B.V. pasakykite apie tai gydytojui:

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

Kol vartojate Clopidogrel Teva Generics B.V.:

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

Clopidogrel Teva Generics B.V. nėra skirtas vaikams ir paaugliams.

Kitų vaistų vartojimas

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

Kai kurie vaistai gali keisti Clopidogrel Teva Generics B.V. veikimą, ir atvirkščiai.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei vartojate:

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

Jeigu Jums yra buvęs stiprus krūtinės skausmas (nestabili krūtinės angina arba širdies priepuolis), gali būti paskirtas klopidoirelis 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 Teva Generics B.V. vartojimas su maistu ir gėrimais

Clopidogrel Teva Generics B.V. galima gerti, ir valgant, ir nevalgius.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumo ir žindymo laikotarpiu šio vaisto vartoti nerekomenduojama.

Jei esate ar manote, kad esate nėščia, prieš Clopidogrel Teva Generics B.V. vartojimą būtinai pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jei Clopidogrel Teva Generics B.V. vartojimo laikotarpiu pastojote, nedelsdama pasitarkite su gydytoju, nes nėščioms moterims klopidogrelis vartoti nerekomenduojama.

Jei vartojate Clopidogrel Teva Generics B.V., pasitarkite su gydytoju, ar galite maitinti krūtimi.

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Clopidogrel Teva Generics B.V. medžiagas

Clopidogrel Teva Generics B.V. sudėtyje esantis hidrintas ricinų aliejaus gali sukelti skrandžio sutrikimų ir viduriavimą.

3. KAIP VARTOTI CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V.

Clopidogrel Teva Generics B.V. visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

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

Vartokite Clopidogrel Teva Generics B.V. tiek laiką, tiek paskyrė gydytojas.

Pavartojus per didelę Clopidogrel Teva Generics B.V. dozę

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

Pamiršus pavartoti Clopidogrel Teva Generics B.V.

Jei užmiršote išgerti Clopidogrel Teva Generics B.V., bet prisiminėte ne vėliau kaip po 12 valandų, iškart išgerkite praleistą dozę, o kitą gerkite įprastu laiku.

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

Jei turite 28x1 pakuotę, Jūs galite patikrinti, kada paskutinį kartą vartojote tabletę, pažiūrėdami į kalendorių, išspausdintą ant lizdinės plokštelės.

Nustojus vartoti Clopidogrel Teva Generics B.V.

Nenutraukite gydymo. Prieš liaudamiesi vartoti vaistą kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

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

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Clopidogrel Teva Generics B.V., kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsirado:

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

Dažniausias Clopidogrel Teva Generics B.V. šalutinis poveikis (pasireiškia nuo 1 iki 10 iš 100 pacientų) **yra kraujavimas.**

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

Ką daryti, jei vartodami Clopidogrel Teva Generics B.V. ilgai kraujuojate

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

Kitas šalutinis poveikis, pastebėtas vartojant Clopidogrel Teva Generics B.V.

Dažni šalutiniai poveikiai (pasireiškia nuo 1 iki 10 iš 100 pacientų): viduriavimas, pilvo skausmas, virškinimo sutrikimas ar rėmens graužimas.

Nedažni šalutiniai poveikiai (pasireiškia nuo 1 iki 10 iš 1 000 pacientų): galvos skausmas, skrandžio opa, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, dujų kaupimasis skrandyje ar žarnyne, išbėrimai, niežėjimas, svaigulys, dilgčiojimo ar tirpimo jautumas.

Reti šalutiniai poveikiai (pasireiškia nuo 1 iki 10 iš 10 000 pacientų): galvos sukimasis.

Labai reti šalutiniai poveikiai (pasireiškia nuo 1 iki 10 iš 10 000 pacientų): gelta; stiprus pilvo skausmas su arba be nugaros skausmo; karščiavimas; kvėpavimo pasunkėjimas, kartais susijęs su kosuliu; generalizuotos alerginės reakcijos; burnos ištisinimas; pūslių odoje; odos alergija; burnos gleivinės uždegimas (stomatitas); kraujospūdžio sumažėjimas, sumišimas, haliucinacijos, sąnarių skausmas, raumenų skausmas, skonio jutimo pokyčiai.

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

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

5. KAIP LAIKYTI CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V.

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Clopidogrel Teva Generics B.V. vartoti negalima. Vaistas tinka vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

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

6. KITA INFORMACIJA

Clopidogrel Teva Generics B.V. sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra klopidoogrelis. Kiekvienoje tabletėje yra 75 mg klopidoogrelio (hidrochlorido pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos. Tabletės branduolys: mikrokristalinė celiuliozė, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, krosopovidonas (A tipo), makrogolis 6000, hidrintas ricinų aliejus. Tabletės plėvelė: hidroksipropilceliuliozė (E463), titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172), talkas ir propilenglikolis.

Clopidogrel Teva Generics B.V. išvaizda ir kiekis pakuotėje

Plėvele dengtos tabletės yra rožinės, apvalios ir šiek tiek abipus išgaubtos.

Kartono dėžutė, kurioje yra 28, 30, 50, 56, 84, 90 arba 100 plėvele dengtų tablečių lizdinėse plokštelėse arba 28x1, 28x1 (kalendorinė pakuotė), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 arba 100x1 plėvele dengtų tablečių perforuotose vienadozėse lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Gamintojas

KRKA, d.d.,
Novo mesto, Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovėnija

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

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

België/Belgium/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Teva Ελλάς A.E.
Tel: +30 210 72 79 099

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Teva Generics GmbH
Tel: (49) 351 834 0

Norge

Teva Sweden AB
Tlf: (46) 42 12 11 00

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 611 2409

Österreich

Teva Generics GmbH
Tel: (49) 351 834 0

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Polska

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

España

TEVA PHARMA, S.L.U.
Tél: +(34) 91 387 32 80

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 214 235 910

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)42 9395 892

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 38 90 390

Ísland

Teva UK Limited
Sími: +(44) 1323 501 111.

Slovenská republika

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

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 0289179805

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

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

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 980

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1323 501 111

Lietuva

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas {MMMM-mm}

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