

**PIELIKUMS I**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

Zāles vairs nav reģistrētas

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena apvalkotā tablete satur 75 mg klopidogrela (besilāta veidā) (*Klopidogrelum*).

Palīgvielas: viena tablete satur 3,80 mg hidrogenētas rīcineļļas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Baltas līdz pelēkbaltas, lāsumainas, apaļas un abpusēji izliektas apvalkotās tabletes.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Klopidogrels indicēts pieaugušajiem aterotrombotisku notikumu profilaksei šādos gadījumos:

Pacientiem pēc pārciesta miokarda infarkta (dažas dienas vai mazāk nekā 35 dienas), išēmiska insulta (7 dienas vai mazāk nekā 6 mēnešus) vai kad ir apstiprināta perifērisko artēriju slimība.

Pacientiem, kam ir akūts koronārs sindroms:

- Akūts koronārs sindroms bez ST segmenta pacēluma (nestabila stenokardija vai miokarda infarkts bez Q zoba), to vidū pacientiem, kuriem tiek ievietots stents pēc perkutānas koronāras intervences, kombinācijā ar acetilsalicilskābi (ASS).
- Akūts miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu, kombinācijā ar ASS medikamentozi ārstētiem pacientiem, kam piemērota trombolītiska terapija.

Sīkāku informāciju, lūdzu, skatīt apakšpunktā 5.1.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

- Pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem  
Klopidogrelu lieto reizi dienā pa 75 mg ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizes.

Pacientiem ar akūtu koronāru sindromu:

- Bez ST segmenta pacēluma (nestabila stenokardija vai miokarda infarkts bez Q zoba): ārstēšana ar klopidogrelu jāsāk, lietojot vienreiz 300 mg piesātinošo devu un pēc tam turpinot lietot 75 mg reizi dienā (kopā ar acetilsalicilskābi (ASS) 75 mg – 325 mg dienā). Tā kā lielākas ASS devas radīja lielāku asiņošanas risku, nav ieteicams lietot par 100 mg lielāku ASS devu. Optimālais ārstēšanas ilgums nav noteikts. Klīniskā pētījuma dati apstiprina 12 mēnešu lietošanas ilgumu, un maksimālo guvumu novēroja pēc 3 mēnešiem (skatīt apakšpunktu 5.1.).
- Akūts miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu: klopidogrelu jālieto vienā 75 mg dienas devā, sākot ar 300 mg piesātinošo devu, kopā ar ASS un trombolītiskiem līdzekļiem vai bez tiem. Pacientiem, kas vecāki par 75 gadiem, klopidogrela lietošanu sāk bez piesātinošās devas. Kombinētu terapiju jāsāk, cik ātri iespējams pēc simptomu parādīšanās un jāturpina vismaz četras nedēļas. Ieguvums pēc klopidogrela un ASS kombinācijas četru nedēļu ilgas lietošanas šai indikācijai nav pētīts (skatīt apakšpunktu 5.1).

- Farmakoģenētiskā ietekme  
Vājš CYP2C19 metabolisms saistīts ar pavājinātu atbildes reakciju pret klopidogrelu. Optimāla deva cilvēkiem ar vāju metabolismu vēl nav noteikta (skatīt apakšpunktu 5.2).
- Bērni  
Klopidogrela drošība un efektivitāte bērniem un pusaudžiem vēl nav noskaidrota.
- Nieru funkciju traucējumi  
Ir ierobežota terapeitiska pieredze pacientiem ar nieru funkciju traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.4).
- Aknu funkciju traucējumi  
Ir ierobežota terapeitiska pieredze pacientiem ar vidēji smagu aknu slimību, kam var būt hemorāģiska diatēze (skatīt apakšpunktu 4.4).

### 4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.
- Smagi aknu darbības traucējumi.
- Aktīva patoloģiska asiņošana, piemēram, no peptiskas čūlas vai intrakraniāla asiņošana.

### 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

#### *Asiņošana un hematoloģiski traucējumi*

Ja ārstēšanas laikā rodas asiņošanas klīniskie simptomi, asiņošanas un hematoloģisku blakusparādību riska dēļ (skatīt apakšpunktu 4.8.) nekavējoties jāapsver asins šūnu skaita noteikšana un/vai citas atbilstošas analīzes. Tāpat kā citi prettrombocītu līdzekļi, arī klopidogrels jālieto uzmanīgi pacientiem, kam var būt palielināts asiņošanas risks traumas, operācijas vai cita patoloģiska stāvokļa dēļ, un pacientiem, kas saņem ārstēšanu ar ASS, heparīnu, glikoproteīna IIb/IIIa inhibitoriem vai nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), tostarp Cox-2 inhibitoriem. Rūpīgi jānovēro, vai pacientiem nerodas asiņošanas pazīmes, tostarp slēpta asiņošana, īpaši pirmo ārstēšanas nedēļu laikā un/vai pēc invazīvām sirds procedūrām vai operācijām. Nav ieteicams vienlaikus lietot klopidogrelu un perorālos antikoagulantus, jo tas var pastiprināt asiņošanu (skatīt apakšpunktu 4.5.).

Ja pacientam jāveic plānveida operācija un prettrombocītu iedarbība īslaicīgi nav vēlama, klopidogrela lietošana jāpārtrauc 7 dienas pirms operācijas. Pacientam jāinformē ārsts un zobārsts par klopidogrela lietošanu pirms operācijas plānošanas un pirms jaunu zāļu lietošanas. Klopidogrels pagarina asinesteces laiku un tas uzmanīgi jālieto pacientiem, kam ir bojājumi ar tieksmi asiņot (īpaši gastrointestināli un intraokulāri).

Pacientiem jāpaskaidro, ka klopidogrela lietošanas laikā (monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ASS) asiņošanas apturēšanai var būt nepieciešams ilgāks laiks nekā parasti un ka ir jāziņo ārstam par neparastu asiņošanu (vietas vai ilguma ziņā).

#### *Trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP)*

Pēc klopidogrela lietošanas, dažkārt arī pēc īslaicīgas, ļoti reti ziņots par trombotisku trombocitopēnisku purpuru (TTP). Tai raksturīga trombocitopēnija un mikroangiopātiska hemolītiska anēmija vienlaikus ar neiroloģisku atradi, nieru darbības traucējumiem vai drudzi. TTP ir potenciāli letāls traucējums, kad nepieciešama tūlītēja ārstēšana, ietverot plazmaferēzi.

#### *Nesen pārciests išēmisks insults*

Ņemot vērā datu trūkumu, klopidogrelu nevar ieteikt lietot pirmo 7 dienu laikā pēc akūta išēmiska insulta.

### *Citohroms P450 2C19 (CYP2C19)*

Farmakoģenētiskā ietekme: balstoties uz literatūras datiem, pacientiem ar ģenētiski pavājinātu CYP2C19 darbību ir vājāka klopidogrela aktīvā metabolīta sistēmiskā ietekme un mazāka antitrombotiskā atbildes reakcija, kā arī kopumā vērojams lielāks kardiovaskulāru traucējumu biežums pēc miokarda infarkta nekā pacientiem ar normālu CYP2C19 darbību (skatīt apakšpunktu 5.2).

Tā kā klopidogrelu par tā aktīvo metabolītu daļēji metabolizē CYP2C19, šī enzīma aktivitāti inhibējošu zāļu lietošana var samazināt klopidogrela aktīvā metabolīta līmeni. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav skaidra. Piesardzības nolūkā nedrīkst vienlaicīgi lietot zāles, kas inhibē CYP2C19 (skatīt apakšpunktā 4.5 CYP2C19 inhibitoru sarakstu, skatīt arī apakšpunktu 5.2).

### *Nieru darbības traucējumi*

Terapeitiskā pieredze ar klopidogrelu ir nepietiekama pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, tādēļ šiem pacientiem klopidogrels jālieto uzmanīgi (skatīt apakšpunktu 4.2).

### *Aknu darbības traucējumi*

Pieredze ir nepietiekama pacientiem ar vidēji smagu aknu slimību, kam var būt hemorāģiskā diatēze, tādēļ šai pacientu grupai klopidogrels jālieto uzmanīgi (skatīt apakšpunktu 4.2).

### *Palīgvielas*

Clopidogrel 1A Pharma satur hidrogenētu rīcineļļu, kas var izraisīt gremošanas traucējumus un caureju.

## **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

*Perorāli antikoagulanti:* nav ieteicams vienlaikus lietot klopidogrelu un perorālos antikoagulantus, jo tas var pastiprināt asiņošanu (skatīt apakšpunktu 4.4.).

*Glikoproteīna IIb/IIIa inhibitori:* klopidogrels uzmanīgi jālieto pacientiem, kas vienlaikus lieto glikoproteīna IIb/IIIa inhibitorus (skatīt apakšpunktu 4.4.).

*Acetilsalicilskābe (ASS):* ASS neietekmē klopidogrela mediēto ADF indicēto trombocītu agregācijas inhibēšanu, bet klopidogrels pastiprinā ASS ietekmi uz kolagēna inducētu trombocītu agregāciju. Tomēr, lietojot vienlaikus 500 mg ASS divreiz dienā 1 dienu, ievērojami nepalielinājās asinesteces laika pagarināšanās, ko izraisa klopidogrela lietošana. Iespējama farmakodinamiska mijiedarbība starp klopidogrelu un acetilsalicilskābi, kas var palielināt asiņošanas risku. Tādēļ šie preparāti vienlaikus jālieto uzmanīgi (skatīt apakšpunktu 4.4.), tomēr klopidogrels un ASS ir lietoti vienlaikus līdz 1 gadam ilgi (skatīt apakšpunktu 5.1.).

*Heparīns:* ar veselīgiem cilvēkiem veiktā klīniskā pētījumā klopidogrela lietošanas dēļ nebija jāpielāgo heparīna deva un nemainījās heparīna ietekme uz asinsreci. Vienlaikus heparīna lietošana neietekmēja klopidogrela izraisītu trombocītu agregācijas inhibēšanu. Iespējama farmakodinamiska mijiedarbība starp klopidogrelu un heparīnu, kas var palielināt asiņošanas risku, tādēļ vienlaikus preparāti jālieto uzmanīgi (skatīt apakšpunktu 4.4.).

*Trombolītiskie līdzekļi:* klopidogrela, fibrīnozu vai nefibrīnozu specifisku trombolītisku līdzekļu un heparīnu vienlaikus lietošanas drošību vērtēja pacientiem ar akūtu miokarda infarktu. Klīniski nozīmīgas asiņošanas sastopamība bija līdzīga tai, kādu novēroja, lietojot trombolītiskus līdzekļus un heparīnu vienlaikus ar ASS (skatīt apakšpunktu 4.8.).

*NPL:* ar veselīgiem brīvprātīgajiem veiktā klīniskā pētījumā vienlaikus klopidogrela un naproksēna lietošana palielināja asins zudumu slēptas gastrointestinālas asiņošanas dēļ, tomēr mijiedarbības pētījumu trūkuma dēļ ar citiem NPL pašreiz nav skaidrs, vai ir palielināts gastrointestinālas asiņošanas risks, lietojot visus NPL. Tādēļ NPL, tostarp Cox-2 inhibitori un klopidogrels vienlaikus jālieto uzmanīgi (skatīt apakšpunktu 4.4.).

#### *Citas vienlaikus lietotas zāles:*

Tā kā klopidogrels par tā aktīvo metabolītu tiek metabolizēts daļēji ar CYP2C19 palīdzību, sagaidāms, ka zāles, kas kavē šā enzīma aktivitāti, samazinās klopidogrela aktīvā metabolīta līmeni. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav skaidra. Piesardzības nolūkā nedrīkst vienlaicīgi lietot zāles, kas inhibē CYP2C19 (skatīt apakšpunktu 4.4 un 5.2).

Zāles, kas inhibē CYP2C19, ir omeprazols un esomeprazols, fluvoksamīns, fluoksetīns, moklobemīds, vorikonazols, flukonazols, tiklopidīns, ciprofloksacīns, cimetidīns, karbamazepīns, okskarbazepīns un hloramfenikols.

#### *Protonu sūkņa inhibitori (PSI)*

Krusteniskā klīniskā pētījumā 5 dienas tika lietots klopidogrels (300 mg piesātinošā deva, pēc tam pa 75 mg dienā) atsevišķi un kopā ar omeprazolu (80 mg vienlaicīgi ar klopidogrelu). Klopidogrelu un omeprazolu lietojot vienlaikus, klopidogrela aktīvā metabolīta iedarbība samazinājās par 45% (1. dienā) un 40% (2. dienā). Klopidogrelu un omeprazolu lietojot vienlaikus, trombocītu agregācijas vidējā inhibīcija (TAI) ar 5 μM ADF samazinājās par 39% (24 stundās) un 21% (5. dienā). Citā pētījumā pierādīts, ka klopidogrela un omeprazola lietošana ar 12 stundu starplaiku nenovērsa mijiedarbību, kas, domājams, rodas omeprazola inhibējošās ietekmes dēļ uz CYP2C19. Sagaidāms, ka esomeprazolam ir līdzīga mijiedarbība ar klopidogrelu.

Gan novērojošā, gan klīniskā pētījumā iegūti pretrunīgi dati par šīs farmakokinētiskās (FK)/farmakodinamiskās (FD) mijiedarbības klīnisko ietekmi uz nozīmīgiem kardiovaskulāriem traucējumiem. Piesardzības nolūkā nedrīkst vienlaicīgi lietot omeprazolu vai esomeprazolu (skatīt apakšpunktu 4.4). Nav pieejami pārliecinoši dati par klopidogrela un citu PSI farmakodinamisku mijiedarbību.

Nav pierādījumu, ka citas zāles, kas samazina kuņģa skābes līmeni, piemēram, H<sub>2</sub> blokatori (izņemot cimetidīnu, kas ir CYP2C19 inhibitors) vai antacīdi līdzekļi, ietekmē klopidogrela antiagreganta darbību.

#### *Citas zāles*

Lai novērtētu farmakodinamiskas un farmakokinētiskas mijiedarbības iespējamību, veikti vairāki citi klīniskie pētījumi, lietojot vienlaikus klopidogrelu un citas zāles. Lietojot klopidogrelu vienlaikus ar atenololu, nifedipīnu vai ar abiem šiem līdzekļiem, klīniski nozīmīgu farmakodinamisku mijiedarbību nenovēroja. Turklāt klopidogrela farmakodinamisko aktivitāti nozīmīgi neietekmēja lietošana vienlaikus ar fenobarbitālu vai estrogēnu.

Lietojot vienlaikus ar klopidogrelu, digoksīna vai teofilīna farmakokinētika nemainījās. Antacīdi neietekmēja klopidogrela uzsūkšanās apjomu.

Ar cilvēka aknu mikrosomām veikto pētījumu dati liecina, ka klopidogrela karboksilskābes metabolīts var nomākt citohroma P450 2C9 aktivitāti. Tādēļ var palielināties citohroma P450 2C9 metabolizēto zāļu, piemēram, fenitoīna, tolbutamīda un NPL, līmenis plazmā. CAPRIE pētījuma dati liecina, ka fenitoīnu un tolbutamīdu var droši lietot vienlaikus ar klopidogrelu.

Izņemot iepriekš sniegto specifisko informāciju par zāļu mijiedarbību, mijiedarbības pētījumi ar klopidogrelu un dažām pacientiem ar aterosklerotisku slimību bieži lietotām zālēm nav veikti. Tomēr klīniskos pētījumos ar klopidogrelu iesaistītie pacienti vienlaikus saņēma dažādas zāles, tostarp diurētiskos līdzekļus, beta blokatorus, AKEI, kalcija antagonistus, holesterīna līmeni pazeminošus līdzekļus, koronāros vazodilatatorus, pret diabēta līdzekļus (tostarp insulīnu), pretepilepsijas līdzekļus un GPIIb/IIIa antagonistus, un klīniski nozīmīgu nelabvēlīgu mijiedarbību nekonstatēja.

#### 4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Tā kā nav pieejami klīniski dati par klopidogrela lietošanu grūtniecības laikā, piesardzības nolūkā klopidogrelu nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu nelabvēlīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionāla/auģļa attīstību, dzemdībām vai attīstību pēc dzemdībām (skatīt apakšpunktu 5.3.).

Nav zināms, vai klopidogrels izdalās ar mātes pienu cilvēkam. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka klopidogrels izdalās mātes pienā. Piesardzības nolūkā ārstēšanas laikā ar klopidogrelu zīdīšanu nedrīkst turpināt.

#### 4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Klopidogrels neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus vai ietekmē to nedaudz.

#### 4.8 Nevēlamās blakusparādības

Klopidogrela drošība novērtēta vairāk nekā 42 000 pacientiem, kas piedalījās klīniskos pētījumos, ieskaitot vairāk nekā 9 000 pacientu, kas tika ārstēti 1 gadu vai ilgāk. Turpmāk aplūkotas klīniski nozīmīgas blakusparādības, kas novērotas CAPRIE, CURE, CLARITY un COMMIT pētījumā. Kopumā 75 mg klopidogrela dienas devas efekts bija salīdzināms ar 325 mg ASS dienas devas efektu CAPRIE pētījumā, neatkarīgi no vecuma, dzimuma un rases. Papildus klīnisko pētījumu pieredzei par blakusparādībām tika ziņots spontāni.

Asiņošana ir biežākā blakusparādība, par kuru ziņots gan klīniskos pētījumos, gan pēcreģistrācijas periodā, kura laikā par to ziņots galvenokārt pirmajā ārstēšanas mēnesī.

CAPRIE pētījumā ar klopidogrelu vai ASS ārstētiem pacientiem kopējā jebkāda veida asiņošanas sastopamība bija 9,3 %. Smagu gadījumu sastopamība klopidogrela grupā bija 1,4 %, ASS grupā – 1,6 %.

CURE pētījumā masīvas asiņošanas gadījumu biežums, lietojot klopidogrelu+ASS bija atkarīgs no ASS devas (<100 mg: 2,6 %; 100 - 200 mg: 3,5 %; >200 mg: 4,9 %), tāpat kā masīvas asiņošanas gadījumu biežums placebo+ASS lietotājiem (<100 mg: 2,0 %; 100 - 200 mg: 2,3 %; >200 mg: 4,0 %). Asiņošanas (dzīvību apdraudošas, masīvas, nelielas, cita veida) risks samazinājās pētījuma kursa laikā: 0 – 1 mēneši (klopidogrels: 9,6 %; placebo: 6,6 %), 1 – 3 mēneši (klopidogrels: 4,5 %; placebo: 2,3 %), 3 – 6 mēneši (klopidogrels: 3,8 %; placebo: 1,6 %), 6 – 9 mēneši (klopidogrels: 3,2 %; placebo: 1,5 %), 9 – 12 mēneši (klopidogrels: 1,9 %; placebo: 1,0 %). Nenovēroja masīvas asiņošanas biežuma palielināšanos, lietojot klopidogrelu + ASS, 7 dienu laikā pēc koronārās artērijas šuntēšanas operācijas pacientiem, kas pārtrauca terapiju vairāk nekā piecas dienas pirms operācijas (4,4 % klopidogrels + ASS salīdzinājumā ar 5,3 % placebo + ASS). Pacientiem, kas turpināja terapiju piecas dienas pēc šuntēšanas operācijas, traucējuma sastopamības biežums bija 9,6 % klopidogrela + ASS grupā un 6,3 % placebo + ASS grupā.

CLARITY pētījumā bija vispārēja asiņošanas palielināšanās klopidogrela + ASS grupā (17,4 %) salīdzinājumā ar placebo + ASS grupu (12,9 %). Izteiktas asiņošanas biežums bija līdzīgs abās grupās (1,3 % pret 1,1 % attiecīgi klopidogrela + ASS un placebo + ASS grupā). Tas saskanēja ar datiem pacientu ar noteiktu sākotnējo raksturojumu apakšgrupās un fibrinolītiskās vai heparīna terapijas veidu.

COMMIT pētījumā stipras necerebrālas asiņošanas vai cerebrālas asiņošanas kopējais biežums bija neliels un līdzīgs abās grupās (0,6 % pret 0,5 % attiecīgi klopidogrela + ASS un placebo + ASS grupā).

Blakusparādības, kas radās klīniskos pētījumos vai par kurām tika ziņots spontāni, norādītas turpmāk tabulā. To biežums raksturots, izmantojot šādus apzīmējumus: bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ). Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Trombocitopēnija, leikopēnija, eozinofīlija	Neitropēnija, arī smaga neitropēnija	Trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP) (skatīt apakšpunktu 4.4), aplastiska anēmija, pancitopēnija, agranulocitoze, smaga trombocitopēnija, granulocitopēnija, anēmija
Imūnās sistēmas traucējumi				Seruma slimība, anafilaktoīdas reakcijas
Psihiskie traucējumi				Halucinācijas, apjukums
Nervu sistēmas traucējumi		Intrakraniāla asiņošana (ziņots par dažiem gadījumiem ar letālu iznākumu), galvassāpes, parestēzija, reibonis		Garšas sajūtas traucējumi
Acu bojājumi		asiņošana acīs (konjunktīvālā, intraokulārā, asiņošana tīklenē)		
Ausu un labirinta bojājumi			Vertigo	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hematoma			Nopietna asiņošana, operācijas brūces asiņošana, vaskulīts, hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Deguna asiņošana			Elpceļu asiņošana (asiņu sīļaušana, plaušu asiņošana), bronhu spazmas, intersticiāls pneimonīts
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Kuņģazarnu trakta asiņošana, caureja, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi	Kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla, gastrīts, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, meteorisms	Retroperitoneāla asiņošana	Kuņģa-zarnu trakta un retroperitoneāla asiņošana ar letālu iznākumu, pankreatīts, kolīts (arī čūlainais vai limfocītiskais kolīts), stomatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				Akūta aknu mazspēja, hepatīts, novirzes aknu darbības testos

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Ādas un zemādas audu bojājumi	Zilumi	Izsitumi, nieze, asinsizplūdumi ādā (purpura)		Bulozs dermatīts (toksiska epidermāla nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, <i>erythema multiforme</i> ), angioneirotiska tūska, eritematozi izsitumi, nātrene, ekzēma, <i>lichen planus</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				Skeleta-muskuļu sistēmas asiņošana (hemartroze), artrīts, artralģija, mialģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Hematūrija		Glomerulonefrīts, palielināts kreatinīna līmenis asinīs
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Asiņošana dūriena vietā			Drudzis
Izmeklējumi		Pagarināts asiņošanas laiks, samazināts neitrofilo leukocītu skaits, samazināts trombocītu skaits		

#### 4.9 Pārdozēšana

Klopidogrela pārdozēšana var izraisīt asinstecees laika pagarināšanos un turpmākas hemorāģiskas komplikācijas. Ja vērojama asiņošana, jāveic atbilstoša ārstēšana. Klopidogrela farmakoloģiskai iedarbībai antidots nav atrasts. Ja nekaņējoties jākorrigē pagarinātais asinstecees laiks, trombocītu transfūzija var novērst klopidogrela iedarbību.

## 5. FARMAKOLOGISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: trombocītu agregācijas inhibitori, izņemot heparīnu, ATĶ kods: B01AC04.

Klopidogrels ir pirmszāles, un viens no tā metabolītiem inhibē trombocītu agregāciju. Lai veidotos aktīvais metabolīts, kas inhibē trombocītu agregāciju, klopidogrelu jāmetabolizē CYP450 enzīmiem. Klopidogrela aktīvais metabolīts selektīvi inhibē adenoīndifosfāta (ADF) saistīšanos pie tā trombocītu P2Y<sub>12</sub> receptora un tad notiek ADF mediēta glikoproteīna GPIIb/IIIa kompleksa aktivēšana, tādējādi inhibējot trombocītu agregāciju. Neatgriezeniskas saistīšanās dēļ ietekme uz zāļu iedarbībai pakļautiem trombocītiem saglabājas visu to atlikušo dzīves laiku (apmēram 7 – 10 dienas), un normāla trombocītu darbība atjaunojas atbilstoši trombocītu atjaunošanās ātrumam. Trombocītu agregāciju, ko ierosina citi induktori nevis ADF, arī inhibē trombocītu aktivēšanas palielināšanas bloķēšana, atbrīvojoties ADF.

Tā kā aktīvo metabolītu veido CYP450 enzīmi, no kuriem daži ir polimorfiski vai tos inhibē citas zāles, ne visiem pacientiem tiks panākta atbilstoša trombocītu inhibīcija.



Atkārtota 75 mg devas lietošana ievērojami nomāca ADF inducētu trombocītu agregāciju no pirmās dienas; nomākums progresīvi palielinājās un sasniedz līdzsvaru laikā no 3. līdz 7. dienai. Līdzsvara stāvoklī vidējais inhibīcijas līmenis, kas novērots lietojot 75 mg dienā, bija 40 - 60 %. Trombocītu agregācija un asinstece laiks pakāpeniski atjaunojās sākotnējā līmenī, parasti 5 dienu laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Klopidogrela drošība un efektivitāte vērtēta 4 dubultmaskētos pētījumos ar vairāk nekā 80 000 pacientiem: CAPRIE pētījumā klopidogrels salīdzināts ar ASS un CURE, CLARITY un COMMIT pētījumos klopidogrels salīdzināts ar placebo, zāles lietojot gan kombinācijā ar ASS, gan citu standartterapiju.

*Nesen pārciests miokarda infarkts (MI), nesen pārciests insults vai diagnosticēta perifēro artēriju slimība*

CAPRIE pētījumā bija iekļauti 19 185 pacienti ar aterotrombozi, kas izpaudās ar nesenu miokarda infarktu (<35 dienas), nesenu išēmisku insultu (7 dienas - 6 mēneši) vai apstiprinātu perifērisko artēriju slimību (PAS). Pacienti pēc nejaušības principa saņēma klopidogrelu 75 mg dienā vai ASS 325 mg dienā un tika novēroti 1 - 3 gadus. Miokarda infarkta apakšgrupā vairums pacientu saņēma ASS dažas pirmās dienas pēc akūta miokarda infarkta.

Klopidogrels nozīmīgi mazināja jaunu išēmisku notikumu sastopamību (kombinēts miokarda infarkta, išēmiska insulta un vaskulāras nāves rezultāts), salīdzinot ar ASS. Veicot analīzi pēc nepieciešamā ārstēto pacientu skaita, 939 traucējumus novēroja klopidogrela grupā un 1 020 traucējumus - ASS grupā (relatīvā riska mazināšanās (RRM) 8,7 %, [95 % TI: 0,2 - 16,4],  $p = 0,045$ ), kas nozīmē, ka uz katriem 1000 pacientiem, kas tiek ārstēti 2 gadus, papildus 10 pacientiem [TI: 0 - 20] tiek novērsts jauns išēmisks notikums. Veicot kopējās mirstības kā sekundārā rezultāta analīzi, nekonstatēja nozīmīgu atšķirību starp klopidogrelu (5,8 %) un ASS (6,0 %).

Veicot apakšgrupu analīzi pēc slimības (miokarda infarkts, išēmisks insults un PAS), lielāko guvumu (sasniegto statistisko nozīmību  $p = 0,003$ ) novēroja pacientiem, kas bija iekļauti pētījumā PAS dēļ (īpaši tiem, kam anamnēzē bija arī miokarda infarkts) (RRM = 23,7 %; TI: 8,9 - 36,2), un mazāka (statistiski nenozīmīga atšķirība no ASS) - insulta pacientiem (RRM = 7,3 %; TI: -5,7 - 18,7 [ $p=0,258$ ]). Pacientiem, kas bija iesaistīti pētījumā tikai nesena miokarda infarkta dēļ, klopidogrels bija skaitliski vājāks, bet nebija statistiski nozīmīgas atšķirības no ASS (RRM = -4,0 %; TI: -22,5 - 11,7 [ $p=0,639$ ]). Turklāt veicot apakšgrupu analīzi pēc vecuma, konstatēja, ka klopidogrela labvēlīgā ietekme par 75 gadiem vecākiem pacientiem bija mazāka nekā novērots  $\leq 75$  g.v. pacientiem.

Tā kā CAPRIE pētījumā nebija plānots novērtēt efektivitāti konkrētās apakšgrupās, nav skaidrs, vai relatīvā riska mazināšanās atšķirība starp slimībām ir īsta vai gadījuma rezultāts.

*Akūts koronārs sindroms*

CURE pētījumā bija iekļauti 12 562 pacienti ar akūtu koronāru sindromu bez ST segmenta pacēluma (nestabila stenokardija vai miokarda infarkts bez Q zoba), kas stacionēti 24 h laikā kopš jaunākās sāpju epizodes sākuma vai išēmijas simptomu rašanās. Pacientiem bija jābūt jaunai išēmijai atbilstošām EKG pārmaiņām vai palielinātam sirds enzīmu, vai troponīna I vai T līmenim vismaz 2 reizes virs augšējās normas robežas. Pacienti pēc nejaušības principa saņēma klopidogrelu (300 mg piesātinošā deva, pēc tam 75 mg dienā,  $N = 6 259$ ) vai placebo ( $N = 6 303$ ), abus preparātus lietoja kombinācijā ar ASS (75 - 325 mg reizi dienā) un citiem standartterapijas līdzekļiem. Pacientus ārstēja līdz 1 gadam ilgi. CURE pētījumā 823 pacienti (6,6 %) vienlaikus saņēma ārstēšanu ar GPIIb/IIIa receptoru antagonistu. Heparīnus lietoja vairāk nekā 90 % pacientu, un relatīvā asiņošanas sastopamība starp klopidogrela un placebo grupām nozīmīgi nemainījās, vienlaikus lietojot heparīnu.

Pacientu skaits, kam radās primārais rezultāts [kardiovaskulāra (KV) nāve, miokarda infarkts (MI) vai insults] bija 582 (9,3 %) klopidogrela grupā un 719 (11,4 %) placebo grupā - klopidogrela grupā relatīvais risks mazinājās par 20 % (95 % TI 10 - 28 %;  $p = 0,00009$ ) (relatīvā riska mazināšanās 17 %, ja pacienti tika ārstēti konservatīvi, 29 % - ja tika veikta perkutāna translumināla koronāra

angioplastika (PTCA) ar vai bez stenta ievietošanas un 10 % – ja tika veikta koronārās artērijas šuntēšana (KAŠ)). Jauni kardiovaskulāri traucējumi (primārais rezultāts) tika novērsti, relatīvā riska mazināšanās 22 % (TI: 8,6, 33,4), 32 % (TI: 12,8, 46,4), 4 % (TI: -26,9, 26,7), 6 % (TI: -33,5, 34,3) un 14 % (TI: -31,6, 44,2), attiecīgi 0 - 1, 1 - 3, 3 - 6, 6 - 9 un 9 - 12 mēnešu pētījuma intervālos. Tādējādi pēc 3 ārstēšanas mēnešiem klopidogrela + ASS grupā novērotā labvēlīgā ietekme vairāk nepalielinājās, bet asiņošanas risks saglabājās (skatīt apakšpunktu 4.4).

Klopidogrela lietošana CURE pētījumā mazināja trombolītiskas terapijas (RRM = 43,3 %; TI: 24,3 %, 57,5 %) un GPIIb/IIIa inhibitoru lietošanas nepieciešamību (RRM = 18,2 %; TI: 6,5 %, 28,3 %).

Pacientu skaits, kam radās ko–primārais rezultāts (KV nāve, MI, insults vai rezistenta išēmija), bija 1 035 (16,5 %) klopidogrela grupā un 1 187 (18,8 %) placebo grupā, klopidogrela grupā relatīvais risks mazinājās par 14 % (95 % TI 6 - 21 %, p = 0,0005). Šo labvēlīgo ietekmi noteica statistiski nozīmīga MI sastopamības mazināšanās [287 (4,6 %) klopidogrela grupā un 363 (5,8 %) placebo grupā]. Nenovēroja ietekmi uz atkārtotas hospitalizācijas biežumu nestabilas stenokardijas dēļ.

Grupās ar atšķirīgiem raksturlielumiem (piemēram, nestabila stenokardija vai MI bez Q zoba, zems vai augsts riska līmenis, cukura diabēts, revaskularizācijas nepieciešamība, vecums, dzimums u.c.) iegūtie rezultāti bija līdzīgi primārās analīzes rezultātiem. Konkrēti, 2 172 pacientu (17 % kopējās CURE populācijas), kuriem bija veikta stenta ievietošana (Stent-CURE), *post-hoc* analīzes dati parādīja, ka klopidogrels salīdzinājumā ar placebo izraisīja nozīmīgu RRM par 26,2 %, kas ir labāks ko–primārais vērtējams raksturlielums klopidogrelam (KV nāve, MI, insults), kā arī nozīmīgu otro vērtējamo koprimāro raksturlielumu (KV nāve, MI, insults vai refraktāra išēmija) RRM par 23,9 %. Turklāt šajā pacientu apakšgrupā nebija īpašu ar klopidogrela drošību saistītu problēmu. Tādējādi šīs apakšgrupas rezultāti sakrīt ar vispārējiem pētījuma rezultātiem.

Klopidogrela labvēlīgā ietekme nebija atkarīga no citas akūtas un ilgstošas kardiovaskulāras terapijas (piemēram, heparīns/ZMMH, GPIIb/IIIa antagonisti, lipīdu līmeni pazeminošas zāles, beta blokatori un AKE inhibitori). Klopidogrela efektivitāti novēroja neatkarīgi no ASS devas (75 - 325 mg reizi dienā).

Pacientiem ar MI ar akūtu ST segmenta pacēlumu klopidogrela drošība un efektivitāte tika vērtēta 2 randomizētos, placebo kontrolētos, dubultmaskētos pētījumos – CLARITY un COMMIT.

CLARITY pētījumā tika iekļauts 3 491 pacients 12 stundu laikā pēc MI ar ST segmenta pacēlumu sākšanās un kam tika plānota trombolītiskas terapijas lietošana. Pacienti saņēma klopidogrelu (300 mg piesātinošā deva, pēc tam 75 mg dienā, n=1 752) vai placebo (n=1 739), abus kombinācijā ar ASS (150 - 325 mg piesātinošā deva, pēc tam 75 - 162 mg dienā), fibrinolītisku līdzekli un, ja tas bija piemērots, ar heparīnu. Pacienti tika novēroti 30 dienas. Primāri vērtētais raksturlielums bija kombinēts – nosprostotā ar infarktu saistītā artērija pirms izrakstīšanas veiktā angiogrammā vai nāve, vai atkārtots MI pirms koronārās angiogrāfijas. Pacientiem, kam netika veikta angiogrāfija, primāri vērtētais raksturlielums bija nāve vai atkārtots miokarda infarkts pēc 8 dienām vai pēc izrakstīšanās no slimnīcas. Pacientu grupā bija iekļauti 19,7 % sieviešu un 29,2 % pacientu ≥ 65 gadu vecuma. Visi 99,7 % pacientu saņēma fibrinolītiskus līdzekļus (fibrīna specifiskus: 68,7 %, nefibrīna specifiskus: 31,1 %), 89,5 % - heparīnu, 78,7 % bēta blokatorus, 54,7 % AKE inhibitorus un 63 % statīnus.

Piecpadsmit procenti (15 %) pacientu klopidogrela grupā un 21,7 % placebo grupā sasniedza primāro vērtēto raksturlielumu, kas deva absolūtu samazināšanos par 6,7 % un krusteniskās attiecības samazināšanos par 36 % par labu klopidogrelam (95 % TI: 24 - 47 %; p < 0,001), galvenokārt saistībā ar nosprostoto infarkta skarto artēriju samazināšanos. Šis ieguvums bija visās iepriekš norādītās apakšgrupās, ietverot pacienta vecumu un dzimumu, infarkta lokalizāciju un lietotā fibrinolītiskā līdzekļa vai heparīna veidu.

Ar 2x2 koeficientu modelētā COMMIT pētījumā tika iekļauti 45 852 pacienti ar MI simptomiem vai aizdomām par to ar EKG novirzēm (piemēram, ST pacēlums, ST depresija vai kūlīša kreisā zara blokāde) 24 stundas pēc rašanās. Pacienti saņēma klopidogrelu (75 mg dienā, n=22 961) vai placebo (n=22 891) kombinācijā ar ASS (162 mg dienā) 28 dienas vai līdz izrakstīšanai no slimnīcas. Papildus

primārie vērtētie raksturlielumi bija jebkāda cēloņa nāve un atkārtota infarkta vai insulta pirmā rašanās vai nāves iestāšanās. Grupa sastāvēja no 27,8 % sieviešu, 58,4 % pacientu  $\geq 60$  gadu vecumam (26 %  $\geq 70$  gadu vecumam) un 54,5 % pacientu, kas saņēma fibrinolītiskus līdzekļus.

Klopidogrels nozīmīgi samazināja jebkāda cēloņa nāves relatīvo risku par 7 % ( $p = 0,029$ ) un atkārtota infarkta, insulta vai nāves kombinēto relatīvo risku par 9 % ( $p = 0,002$ ), kas izteikts kā absolūta samazināšanās attiecīgi par 0,5 % un 0,9 %. Šis ieguvums bija neatkarīgi no vecuma, dzimuma, fibrinolītisku līdzekļu lietošanas vai nelietošanas un tika novērots jau pēc 24 stundām.

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

### *Uzsūkšanās*

Pēc vienreizējas un atkārtotas 75 mg dienas devas perorālas lietošanas klopidogrels uzsūcas ātri. Neizmainīta klopidogrela vidējā koncentrācija plazmā (apmēram 2,2 – 2,5 ng/ml pēc vienas 75 mg devas lietošanas perorāli) izveidojās apmēram 45 minūtes pēc lietošanas. Ņemot vērā klopidogrela metabolītu izdalīšanos ar urīnu, uzsūkšanās pakāpe ir vismaz 50%.

### *Izkliede*

*In vitro* klopidogrels un galvenais cirkulējošais (neaktīvs) metabolīts atgriezeniski saistās ar cilvēka plazmas olbaltumiem (attiecīgi 98% un 94%). *In vitro* saistīšanās nav piesātināma plašā koncentrācijas diapazonā.

### *Metabolisms*

Klopidogrels tiek plaši metabolizēts aknās. *In vitro* un *in vivo* klopidogrels tiek metabolizēts divos galvenos metabolisma ceļos: vienā darbojas esterāzes un notiek hidrolīze par neaktīvu karboksilskābes atvasinājumu (85% no aprītē esošiem metabolītiem), otrā darbojas daudzi P450 citohromi.

Klopidogrels vispirms tiek metabolizēts par 2-okso-klopidogrela starpmetabolītu. Turpmākā 2-okso-klopidogrela starpmetabolīta metabolismā rodas aktīvs metabolīts, klopidogrela tiola atvasinājums. *In vitro* šo metabolisma ceļu nodrošina CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 un CYP2B6. Aktīvais tiola metabolīts, kas izolēts *in vitro*, ātri un neatgriezeniski saistās pie trombocītu receptoriem, inhibējot trombocītu agregāciju.

### *Eliminācija*

Pēc iekšķīgas ar  $^{14}\text{C}$  iezīmēta klopidogrela lietošanas cilvēkam 120 h laikā pēc devas lietošanas aptuveni 50% preparāta izdalījās ar urīnu un aptuveni 46% preparāta ar izkārnījumiem. Pēc vienas 75 mg perorālas devas lietošanas klopidogrela eliminācijas pusperiods ir apmēram 6 stundas. Galvenā cirkulējošā (neaktīva) metabolīta eliminācijas pusperiods bija 8 h pēc vienreizējas un atkārtotas lietošanas.

### *Farmakoģenētiskā ietekme*

Klopidogrelu aktivē vairāki polimorfiski CYP450 enzīmi. CYP2C19 iesaistās aktīvā metabolīta un 2-okso-klopidogrela starpmetabolīta veidošanā. Klopidogrela aktīvā metabolīta farmakokinētiskās īpašības un antitrombotiskā darbība, kā noskaidrots *ex vivo* trombocītu agregācijas vērtēšanā, atšķiras atkarībā no CYP2C19 genotipa. CYP2C19\*1 alēle nodrošina pilnu funkcionālu metabolismu, bet CYP2C19\*2 un CYP2C19\*3 alēles - samazinātu metabolismu. CYP2C19\*2 un CYP2C19\*3 alēles veido 85% samazinātas darbības alēļu baltās rases cilvēkiem un 99% - aziātiem. Citas alēles, kas saistītas ar samazinātu metabolismu, ir CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 un \*8, bet kopumā iedzīvotājiem tās sastopamas retāk. Turpmāk tabulā norādīts bieži sastopamu CYP2C10 fenotipu un genotipu publicētais biežums.

## CYP2C19 fenotipa un genotipa biežums

	Biežums (%)		
	Baltā rase (n=1356)	Melnā rase (n=966)	Ķīnieši (n=573)
Izteikts metabolisms: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Vidēji izteikts metabolisms: CYP2C19*1/*2 vai *1/*3	26	29	50
Vājš metabolisms: CYP2C19*2/*2, *2/*3 vai *3/*3	2	4	14

Līdz šim CYP2C19 genotipa ietekme uz klopidogrela aktīvā metabolīta farmakokinētiku ir vērtēta 227 pacientiem ziņojumos par 7 pētījumiem. Samazināts CYP2C19 metabolisms cilvēkiem ar vidēji izteiktu vai vāju metabolismu samazināja aktīvā metabolīta  $C_{max}$  un AUC par 30 - 50% pēc 300 vai 600 mg piesātinošas devas un 75 mg balstdevas lietošanas. Mazāka aktīvā metabolīta ietekme rada mazāku trombocītu inhibīciju vai lielāku atlikušo trombocītu reaktivitāti. Līdz šim samazināta antitrombotiska atbildes reakcija pret klopidogrelu ir konstatēta cilvēkiem ar vidēji izteiktu un vāju metabolismu ziņojumos par 21 pētījumu, kurā piedalījās 4520 cilvēki. Antitrombotiskās atbildes reakcijas relatīvā atšķirība starp genotipa grupām pētījumos atšķirās atkarībā no atbildes reakcijas novērtēšanai izmantotās metodes, bet parasti tā ir lielāka par 30%.

Saistība starp CYP2C19 genotipu un ārstēšanas ar klopidogrelu iznākumu tika vērtēta 2 *post hoc* klīniskā pētījuma analīzēs (CLARITY [n=465] un TRITON-TIMI 38 [n=1477]) apakšpētījumi un 5 kohortu pētījumos (pavisam n=6489). CLARITY un vienā no kohortu pētījumiem (n=765; *Trenk*) kardiovaskulāru gadījumu biežums nozīmīgi neatšķirās pēc genotipa. TRITON-TIMI 38 un 3 kohortu pētījumos (n= 3516; *Collet, Sibbing, Giusti*) pacientiem ar traucētu vielmaiņu (vidēji izteikta un vāja metabolisma kombinācija) bija lielāks kardiovaskulāru traucējumu (nāve, miokarda infarkts un insults) vai stenta trombozes biežums, salīdzinot ar cilvēkiem, kam ir izteikts metabolisms. Piektajā kohortu pētījumā (n=2208; *Simon*) lielāks traucējumu biežums tika novērots tikai cilvēkiem ar vāju metabolismu.

Farmakoģenētiskā pārbaudē var noteikt genotipus, kas saistīti ar CYP2C19 aktivitātes atšķirībām.

Citu CYP450 enzīmu ģenētiski varianti var ietekmēt klopidogrela aktīvā metabolīta veidošanas spēju.

### Īpašas slimnieku grupas

Klopidogrela aktīvā metabolīta farmakokinētika šīm īpašām slimnieku grupām nav zināma.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pēc atkārtotas klopidogrela lietošanas 75 mg dienas devā cilvēkiem ar smagu nieru slimību (kreatinīna klīrenss 5 – 15 ml/min) ADF inducētas trombocītu agregācijas nomākšana bija vājāka (25%) nekā novērota veseliem cilvēkiem, lai gan asinseces laika pagarināšanās bija līdzīga kā veseliem cilvēkiem, kas saņēma 75 mg klopidogrela dienā. Turklāt klīniskā panesamība bija laba visiem pacientiem.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pēc atkārtotas 75 mg klopidogrela devas lietošanas katru dienu 10 dienas pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ADF ierosinātas trombocītu agregācijas inhibīcija bija līdzīga veseliem cilvēkiem novērotai. Vidējā asinseces laika pagarināšanās arī bija līdzīga abās grupās.

#### *Rase*

CYP2C19 alēļu prevalence, kas rada vidēji izteiktu un vāju CYP2C19 metabolismu, atšķiras atbilstoši rasei/etniskai izcelsmei (skatīt „Farmakoģenētiska ietekme”). Literatūrā ir pārāk maz datu par Āzijas iedzīvotājiem, lai novērtētu šo CYP genotipu klīnisko ietekmi uz klīnisko traucējumu iznākumu.

### 5.3 Preklīniskie dati par drošību

Ne-klīniskajos pētījumos ar žurkām un paviāniem biežāk novērotā iedarbība bija aknu pārmaiņas. Tās radās lietojot devas, kas vismaz 25 reizes pārsniedz cilvēkam sasniegto iedarbību, lietojot terapeitisko devu 75 mg dienā, un bija saistītas ar ietekmi uz aknu metabolizējošiem enzīmiem. Cilvēkiem, kas saņēma klopidogrelu terapeitiskā devā, nenovēroja ietekmi uz aknu metabolizējošiem enzīmiem.

Lietojojot ļoti lielas devas, žurkām un paviāniem ziņots par kuņģa bojājumiem (gastrīts, kuņģa erozijas un/vai vemšana).

Lietojojot klopidogrelu 78 nedēļas pelēm un 104 nedēļas žurkām līdz 77 mg/kg dienas devā (atbilst vismaz 25 reizes lielākai iedarbībai nekā cilvēkiem, kas saņem klīnisko devu – 75 mg dienā), neguva pierādījumus kacerogēniskai iedarbībai.

Klopidogrels pārbaudīts vairākos *in vitro* un *in vivo* genotoksicitātes pētījumos un tam nav konstatēta genotoksiska iedarbība.

Konstatēts, ka klopidogrelam nepiemīt iedarbība uz žurku tēviņu un mātīšu auglību un tas nav teratogēnisks ne žurkām, ne trušiem. Lietojot žurkām, kas zīda mazuļus, klopidogrels nedaudz aizkavēja pēcnācēju attīstību. Specifiski ar radioloģiski iezīmētu klopidogrelu veikti farmakokinētikas pētījumi liecina, ka pamatsavienojums vai tā metabolīti izdalās ar pienu. Tādējādi nevar noliegt tiešu (neliela toksicitāte) vai netiešu (slikta aukslēju veidošanās) iedarbību.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1 Palīgvielu saraksts

*Tabletes kodols:*

Makrogols 6000

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

A tipa krospovidons

Hidrogenēta rīcinellā

*Apvalks:*

Makrogols 6000

Etilceluloze (E462)

Titāna dioksīds (E171)

### 6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

### 6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

### 6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā blisterī, sargāt no mitruma.

### 6.5 Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blisteri ar 14, 28, 30, 50, 84, 90 un 100 apvalkotām tabletēm, kas iepakoti kartona kastītēs.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Acino Pharma GmbH  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Vācija

## **8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

EU/1/09/542/001 – 007

## **9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

28.07.2009

## **10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā  
<http://www.ema.europa.eu/>

Zāles vairs nav reģistrētas

## **PIELIKUMS II**

- A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS(-I), KURŠ(-I)  
ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

Zāles vairs nav reģistrētas

## A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotājam, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Acino AG  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Vācija

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

## B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Recepšu zāles.

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU**

Nav piemērojama.

- **CITI NOSACĪJUMI**

### *Farmakovigilances sistēma*

Pirms produkta nokļūšanas tirgū un tik ilgi, kamēr produkts tiek tirgots, reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina farmakovigilances sistēma un tās darbība, kā tas aprakstīts reģistrācijas apliecības pieteikuma 1.8.1. moduļa 3.0 versijā.

### *Riska vadības plāns*

Nav piemērojams.

Apliecība balstīta uz atsaucēs zālēm, kurām nav konstatētas ar drošību saistītas papildu riska minimizēšanas aktivitātes.

### *PSUR*

PSUR iesniegšanas laikam jāatbilst atsaucēs produkta PSUR laikam.



**PIELIKUMS III**  
**MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

Zāles vairs nav reģistrētas

**A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

Zāles vairs nav registrētas

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg apvalkotās tabletes  
Klopidogrels (*Klopidogrelum*)

#### **2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra apvalkotā tablete satur 75 mg klopidogrela (besilāta veidā).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Zāles satur arī hidrogenētu rīcineļļu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 apvalkotās tabletes  
28 apvalkotās tabletes  
30 apvalkotās tabletes  
50 apvalkotās tabletes  
84 apvalkotās tabletes  
90 apvalkotās tabletes  
100 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā blisterī, sargāt no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTUVAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Acino Pharma GmbH  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg apvalkotās tabletes  
Klopidogrels (*Klopidogrelum*)

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Acino Pharma GmbH

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**5. CITA**

Zāles vairs nav reģistrētas

**B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

Zāles vairs nav reģistrētas

# LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

## Clopidogrel 1A Pharma 75 mg apvalkotās tabletes Klopidogrels (*Klopidogrelum*)

### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju. Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Clopidogrel 1A Pharma un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Clopidogrel 1A Pharma lietošanas
3. Kā lietot Clopidogrel 1A Pharma
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Clopidogrel 1A Pharma
6. Sīkāka informācija

## **1. KAS IR CLOPIDOGREL 1A PHARMA UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO**

Clopidogrel 1A Pharma aktīvā sastāvdaļa ir klopidogrels, kas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par prettrombocītu līdzekļiem. Trombocīti ir ļoti mazi struktūrelementi, kas salīp kopā asinsreces procesā. Novēršot šo salipšanu, prettrombocītu līdzekļi mazina asins recekļa veidošanās iespēju (procesu, ko sauc par trombozi).

Clopidogrel 1A Pharma lieto, lai novērstu asins recekļu (trombu) veidošanos cietos asinsvados (artērijās) – procesu, ko sauc par aterotrombozi, kas var izraisīt aterotrombotiskus notikumus (piemēram, insultu, sirdslēkmi vai nāvi).

Clopidogrel 1A Pharma Jums parakstīts, lai palīdzētu novērst asins recekļu veidošanos un mazinātu šo smago traucējumu risku, jo

- Jums ir slimība, kuras gadījumā artērijas kļūst cietas (saukta arī par aterosklerozi) un
- Jums agrāk ir bijusi sirdslēkme, insults vai slimība, ko sauc par perifērisko artēriju slimību (traucēta asins plūsma rokās vai kājās, ko izraisa asinsvadu nosprostošanās), vai
- Jums ir bijušas stipras sāpes krūtīs, ko sauc par nestabilu stenokardiju vai miokarda infarktu (sirdslēkmi). Šī traucējuma ārstēšanai ārsts var būt Jums nosprostotā vai sašaurinātajā artērijā ievietojis stentu, lai atjaunotu efektīvu asins plūsmu. Jums jālieto arī acetilsalicilskābe (viela, kas ir daudzu sāpju un drudzi mazinošu zāļu sastāvā, to lieto arī asins sarecēšanas novēršanai).

## **2. PIRMS CLOPIDOGREL 1A PHARMA LIETOŠANAS**

### **Nelietojiet Clopidogrel 1A Pharma šādos gadījumos**

Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret klopidogrelu vai kādu citu Clopidogrel 1A Pharma sastāvdaļu.

Ja Jums ir slimība, kas pašreiz izraisa asiņošanu, piemēram, kuņģa čūla vai asiņošana smadzenēs.

Ja Jums ir smaga aknu slimība.

Ja Jūs domājat, ka kaut kas no minētā attiecas uz Jums, vai ja Jums rodas šaubas, pirms Clopidogrel 1A Pharma lietošanas konsultējieties ar ārstu.

### **Īpaša piesardzība, lietojot Clopidogrel 1A Pharma, nepieciešama šādos gadījumos:**

Ja kāds no tālāk minētiem stāvokļiem attiecas uz Jums, Jums par to jāpastāsta ārstam pirms Clopidogrel 1A Pharma lietošanas:

Ja Jums ir asiņošanas risks, piemēram,

- slimība, kas Jums rada iekšējas asiņošanas risku (piemēram, kuņģa čūla);
- asins slimība, kas rada iekšējas asiņošanas iespēju (audu, orgānu vai locītvu asiņošana);
- nesen bijusi nopietna trauma,
- nesen veikta operācija (tostarp stomatoloģiska),
- plānota operācija (tostarp stomatoloģiska) turpmāko 7 dienu laikā.

Ja Jums ir bijis asiņu receklis smadzeņu artērijā (išēmisks insults), kas radies pēdējo septiņu dienu laikā.

Ja Jums ir nieru vai aknu slimība.

Kamēr lietojat Clopidogrel 1A Pharma:

Jums jāpastāsta savam ārstam, ja tiek plānota ķirurģiska operācija (arī zobu).

Jums arī nekavējoties jāpastāsta ārstam, ja Jums attīstās medicīnisks stāvoklis (ko sauc arī par trombotisku trombocitopēnisku purpuru jeb TTP) ar drudzi un asinsizplūdumiem zem ādas, kas var būt sīku sarkanu punktu veidā, kopā ar neizskaidrojami stipru nogurumu, apjukumu, dzeltenu ādu vai acīm (dzelte) (skatīt apakšpunktu 4 IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS).

Ja Jūs iegriezāt sev vai savainojāt sevi, var paiet ilgāks laiks nekā parasti līdz asiņošana apstājas. Tas ir saistīts ar Jūsu zāļu darbību, jo tās kavē asins recekļa veidošanos. Sīku iegriezumam vai ievainojumu gadījumā, piemēram, iegriežot sev skujoties, tas parasti nav jāņem vērā. Tomēr, ja Jūs uztrauc Jūsu asiņošana, Jums uzreiz jāsazinās ar savu ārstu (skatīt apakšpunktu 4 IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS).

Jūsu ārsts var Jums veikt asins analīzes.

### **Bērni un pusaudži**

Clopidogrel 1A Pharma nav paredzēts lietošanai bērniem vai pusaudžiem.

### **Citu zāļu lietošana**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Dažas citas zāles var ietekmēt Clopidogrel 1A Pharma lietošanu vai otrādi.

Jums noteikti jāpasaka ārstam, ja Jūs lietojat

- iekšķīgi lietojamus antikoagulantus – zāles, ko lieto asins recēšanas samazināšanai,
- nesteroidu pretiekaisuma līdzekli, ko parasti izmanto ar sāpēm un/vai iekaisumu norītošu muskuļu vai locītavu slimību ārstēšanai,
- heparīnu vai citas zāles, ko lieto asins recēšanas mazināšanai,
- protonu sūkņa inhibitoru (piemēram, omeprazolu) kuņģa darbības traucējumu gadījumā,
- flukonazolu, vorikonazolu, ciprofloksacīnu vai hloramfenikolu – zāles bakteriālas un sēnīšu infekcijas ārstēšanai,
- cimetidīnu - zāles kuņģa darbības traucējumu ārstēšanai,
- fluoksetīnu, fluvoksamīnu vai moklobemīdu - zāles depresijas ārstēšanai,
- karbamazepīnu vai okskarbazepīnu – zāles dažu epilepsijas veidu ārstēšanai,
- tiklopidīnu, citus antiagregantus.

Ja Jums rodas stipras sāpes krūtīs (nestabila stenokardija vai sirdslēkme), Jums var parakstīt Clopidogrel 1A Pharma kombinācijā ar acetilsalicilskābi - vielu, kas ir daudzu sāpes un drudzi mazinošu zāļu sastāvā. Dažkārt lietojot acetilsalicilskābi (ne vairāk par 1 000 mg 24 stundu laikā), komplikācijas parasti nerodas, bet ilgstoša lietošana citos apstākļos jāapspriež ar ārstu.

### **Clopidogrel 1A Pharma lietošana kopā ar uzturu**

Clopidogrel 1A Pharma var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.



### **Grūtniecība un zīdīšanas periods**

Preparātu grūtniecības un zīdīšanas laikā labāk nelietot.

Ja Jums ir grūtniecība vai aizdomas par grūtniecību, Jums par to jāpastāsta ārstam vai farmaceitam pirms Clopidogrel 1A Pharma lietošanas. Ja Jums iestājas grūtniecība Clopidogrel 1A Pharma lietošanas laikā, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, jo nav ieteicams lietot klopidogrelu grūtniecības laikā.

Par bērna barošanu ar krūti Clopidogrel 1A Pharma lietošanas laikā konsultējieties ar ārstu.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Clopidogrel 1A Pharma nav raksturīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

### **Svarīga informācija par kādu no Clopidogrel 1A Pharma sastāvdaļām**

Clopidogrel 1A Pharma satur hidrogenētu ricīnēļļu, kas var izraisīt kuņģa darbības traucējumus vai caureju.

## **3. KĀ LIETOT CLOPIDOGREL 1A PHARMA**

Vienmēr lietojiet Clopidogrel 1A Pharma tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums ir bijušas stipras sāpes krūtīs (nestabila stenokardija vai sirdslēkme), ārstēšanas sākumā ārsts var Jums dot 300 mg Clopidogrel 1A Pharma (4 tabletes pa 75 mg). Pēc tam parastā deva ir viena 75 mg Clopidogrel 1A Pharma tablete dienā, lietojot iekšķīgi ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm un vienā un tai pašā laikā katru dienu.

Jums jālieto Clopidogrel 1A Pharma, kamēr ārsts Jums to paraksta.

### **Ja esat lietojis vairāk Clopidogrel 1A Pharma nekā noteikts**

Palielināta asiņošanas riska dēļ sazinieties ar ārstu vai tuvāko neatliekamās palīdzības nodaļu.

### **Ja esat aizmirsis lietot Clopidogrel 1A Pharma**

Ja esat aizmirsis ieņemt Clopidogrel 1A Pharma devu, bet atceraties to 12 stundu laikā pēc parastā lietošanas laika, nekavējoties ieņemiet tableti un pēc tam lietojiet nākamo tableti parastā laikā. Ja atceraties to pēc vairāk nekā 12 stundām, lietojiet tikai nākamo devu parastā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās atsevišķās devas.

### **Ja Jūs pārtraucat lietot Clopidogrel 1A Pharma**

Nepārtrauciet ārstēšanu. Pirms zāļu lietošanas pārtraukšanas sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

## **4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS**

Tāpat kā citas zāles, Clopidogrel 1A Pharma var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

### **Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas**

- drudzis, infekcijas pazīmes vai stiprs nogurums. Šie simptomi var rasties reti sastopamas dažādu asinsķermenīšu skaita mazināšanās dēļ;
- aknu darbības traucējumu pazīmes, piemēram, dzeltena ādas un/vai acu krāsa (dzelte), saistīta vai nesaistīta ar asiņošanu, kas rodas zem ādas sīku sarkanu punktu veidā, un/vai apjukumu (skatīt apakšpunktu 2. "Īpaša piesardzība, lietojot Clopidogrel 1A Pharma, nepieciešama šādos gadījumos").
- mutes pietūkums vai ādas bojājumi, piemēram, izsitumi vai nieze, pūslīši un ādas. Tās var būt alerģiskas reakcijas pazīmes.

**Biežākā blakusparādība** (rodas 1 – 10 pacientiem no 100), par kuru ziņots, lietojot klopidogrelu, ir asiņošana. Asiņot var kuņģis vai zarnas, var rasties zilumi, hematoma (neparasta asiņošana vai zilumu veidošanās zemādā), deguna asiņošana, asins piejaukums urīnam. Nelielā skaitā gadījumu ziņots par asiņošanu acīs, asiņošanu galvas smadzenēs, plaušās vai locītavās.

### **Ja Jums Clopidogrel 1A Pharma lietošanas laikā rodas ilgstoša asiņošana.**

Ja esat sev iegriezis vai guvis traumu, līdz asiņošanas apturēšanai var paiet ilgāks laiks. Tas ir saistīts ar zāļu iedarbību, jo tās kavē asins recēšanu. Tas parasti neattiecas uz nelieliem iegriezumiem un traumām, piemēram, sagriešanos skujoties. Tomēr, ja Jūs uztrauc Jūsu asiņošana, nekavējoties jāsazinās ar ārstu (skatīt apakšpunktu 2. "Īpaša piesardzība, lietojot Clopidogrel 1A Pharma, nepieciešama šādos gadījumos").

Blakusparādībām ir noteikts sastopamības biežums, kas tiek definēts šādi:

- ļoti bieži: rodas vairāk nekā 1 lietotājam no 10;
- bieži: rodas 1 līdz 10 lietotājiem no 100;
- retāk: rodas 1 līdz 10 lietotājiem no 1 000;
- reti: rodas 1 līdz 10 lietotājiem no 10 000;
- ļoti reti: rodas mazāk nekā 1 lietotājam no 10 000;
- nav zināmi: sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem.

### **Citas blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot klopidogrelu:**

**Biežas blakusparādības:**

caureja, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi vai grēmas.

**Retākas blakusparādības:**

galvassāpes, kuņģa čūla, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, pārmērīga gāzu veidošanās kuņģī vai zarnās, izsitumi, nieze, reibonis, tirpšana un nejutīgums.

**Retas blakusparādības:**

vertigo.

**Ļoti retas blakusparādības:**

dzelte; stipras vēdera sāpes ar muguras sāpēm vai bez tām; drudzis; apgrūtināta elpošana, dažkārt kopā ar klepu; vispārējas alerģiskas reakcijas; mutes pietūkums; bulozi ādas izsitumi; alerģiskas ādas reakcijas; mutes dobuma iekaisums (stomatīts); asinsspiediena pazemināšanās; apjukums; halucinācijas; locītavu sāpes; muskuļu sāpes; garšas sajūtas pārmaiņas.

Bez tam Jūsu ārsts var atklāt pārmaiņas Jūsu asins vai urīna analīzēs.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

## 5. KĀ UZGLABĀT CLOPIDOGREL 1A PHARMA

Uzglabāt oriģinālā blisterī, sargāt no mitruma.

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietojiet Clopidogrel 1A Pharma pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc Der. līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Nelietojiet Clopidogrel 1A Pharma, ja ievērojat jebkādas blistera vai apvalkotās tabletes bojājuma pazīmes.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicāriet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

### Ko Clopidogrel 1A Pharma satur

Aktīvā viela ir klopidogrels. Katra tablete satur 75 mg klopidogrela (besilāta veidā).

Citas sastāvdaļas ir:

*Tabletes kodols:*

makrogols 6000

mikrokristāliskā celuloze (E460)

A tipa krospovidons

hidrogenēta rīcineļļa

*Apvalks:*

makrogols 6000

etilceluloze (E462)

titāna dioksīds (E171)

### Clopidogrel 1A Pharma ārējais izskats un iepakojums

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg apvalkotās tabletes ir baltas līdz pelēkbaltas, lāsumainas, apaļas un abpusēji izliektas. Tās ir pieejamas kartona kārbās pa 14, 28, 30, 50, 84, 90 un 100 tabletēm alumīnija blisteros. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Acino Pharma GmbH  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Vācija

### Ražotājs

Acino AG  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Vācija

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

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

**Magyarország**

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

**Česká republika**

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

**Malta**

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

**Danmark**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
[info.sandoz-dk@sandoz.com](mailto:info.sandoz-dk@sandoz.com)

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Šī lietošanas instrukcija akceptēta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā  
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas