

Zāles vairs nav reģistrētas

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel BMS 75 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena apvalkotā tablete satur 75 mg klopidogrela (hidrogēnsulfāta veidā) (*clopidogrelum*).

Palīgvielas: viena tablete satur 3 mg laktozes un 3,3 mg hidrogenētas rīcineļļas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Rozā, apaļa, abpusēji izliekta tablete, ar iegravētu apzīmējumu “75” vienā pusē un “1171” otrā pusē.

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 – 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 ilgās 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

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 nesteroidāliem 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 antitrombocitāra 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 asinstececi 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).

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.

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

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 un samazināt tā klīnisko efektivitāti. Jāizvairās no zāļu, kas inhibē CYP2C19, vienlaicīgas lietošanas (skatīt apakšpunktā 4.5 CYP2C19 inhibitoru sarakstu, skatīt arī apakšpunktu 5.2).

Lai gan protonu sūkņa inhibitoru grupā dažādi līdzekļi atšķirīgi inhibē CYP2C19, klīnisko iznākumu pētījumu rezultāti liecina, ka, iespējams, visi šās grupas līdzekļi ietekmē klopidogrelu. Tādēļ vajadzētu izvairīties no vienlaicīgas protonu sūkņa inhibitoru lietošanas, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Nav pierādījumu, ka citas zāles, kas samazina kuņģa skābes līmeni, piemēram, H2 blokatori vai antacīdi līdzekļi, ietekmē klopidogrela antiagreganta darbību.

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

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).

Clopidogrel BMS satur laktozi. Pacienti ar reti sastopamu iedzimtu galaktozes nepanesamību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju, nedrīkst lietot šīs zāles.

Šīs zāles satur hidrogenētu ricinēļļu, kas var izraisīt gremošanas traucējumus un caureju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

Glikoproteīna IIb/IIIa inhibitorī: klopidogrels uzmanīgi jālieto pacientiem, kam var būt pastiprinātas asiņošanas risks pēc traumas, operācijas vai citu patoloģisku stāvokļu gadījumā, lietojot vienlaikus glikoproteīna IIb/IIIa inhibitorus (skatīt apakšpunktu 4.4.).

Acetilsalicilskābe (ASS): ASS neietekmē klopidogrela mediēto ADF indicēto trombocītu agregācijas inhibēšanu, bet klopidogrels pastiprina ASS ietekmi uz kolagēna inducētu trombocītu agregāciju. Tomēr, lietojot vienlaikus 500 mg ASS divreiz dienā 1 dienu, ievērojami nepalielinājās asinseces 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 veseliem 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 veseliem 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 un klīnisko efektivitāti. Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar zālēm, 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

Lai gan protonu sūkņa inhibitoru grupā dažādi līdzekļi atšķirīgi inhibē CYP2C19, klīnisko iznākumu pētījumu rezultāti liecina, ka, iespējams, visi šās grupas līdzekļi ietekmē klopidogrelu. Tādēļ vajadzētu izvairīties no vienlaicīgas protonu sūkņa inhibitoru lietošanas, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Nav pierādījumu, ka citas zāles, kas samazina kuņģa skābes līmeni, piemēram, H2 blokatori vai antacīdi līdzekļi, ietekmē klopidogrela antiagreganta darbību.

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, cimetidīnu 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 aterotrombotisku 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, pretdiabēta līdzekļus (tostarp insulīnu), pretepilepsijas līdzekļus un GPIIb/IIIa antagonistus, un klīniski nozīmīgu nelabvēlīgu mijiedarbību nekonstatēja.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

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 Clopidogrel BMS 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 9000 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). Pacienti, 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 ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$). Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
-----------------------	-------	-------	------	-----------

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Trombocitopēnija, leukopēnija, eozinofilija	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 sļaušana, plaušu asiņošana), bronhu spazmas, intersticiāls pneimonīts
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Kuņģa-zarnu 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 čūlainis vai limfocītisks kolīts), stomatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				Akūta aknu mazspēja, hepatīts, novirzes aknu darbības testos
Ādas un zemādas audu bojājumi	Zilumi	Izsitumi, nieze, asinsizplūdumi ādā (purpura)		Bulozs dermatīts (toksiska epidermāla nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, <i>erythema multiforme</i>),

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
				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 asinesteces laika pagarināšanos un turpmākas hemorāģiskas komplikācijas. Ja vērojama asiņošana, jāveic atbilstoša ārstēšana.

Klopidogrela farmakoloģiskai iedarbībai antidots nav atrasts. Ja nekavējoties jākorrigē pagarinātais asinesteces laiks, trombocītu transfūzija var novērst klopidogrela iedarbību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS 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 adenozinīdifosfāta (ADF) saistīšanos pie tā trombocītu P2Y₁₂ 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 asinštecības 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 klopidogrelis salīdzināts ar ASS un *CURE*, *CLARITY* un *COMMIT* pētījumos klopidogrelis salīdzināts ar placebo, zāles lietojot gan kombinācijā ar ASS, gan citu standartterapiju.

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

CAPRIE pētījumā bija iekļauti 19 185 pacienti ar aterosklerozi, 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.

Klopidogrelis 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 1020 traucējumus – ASS grupā (relatīvā riska mazināšanās (RRM) 8,7%, [95% TI: 0,2 – 16,4]; $p = 0,045$), kas nozīmē, ka uz katrām 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 gūvumu (sasniežot 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, klopidogrelis 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 ≤ 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, $N = 6259$) vai placebo ($N = 6303$), 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 (KAS)). 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 rezidenta išēmija), bija 1035 (16,5%) klopidogrela grupā un 1187 (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 nestabīlas stenokardijas dēļ.

Grupās ar atšķirīgiem raksturlielumiem (piemēram, nestabīla 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, 2172 pacientu (17% kopējās *CURE* populācijas), kuriem bija veikta stenta ievietošana (Stent-*CURE*), *post-hoc* analīzes dati parādīja, ka klopidogrelis 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 ko–primāro 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 3491 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=1752) vai placebo (n=1739), 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 koronāras 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 ≥ 60 gadu vecumam (26% ≥ 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}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 (neaktīvs) metabolīta eliminācijas pusperiods bija 8 h pēc vienreizējas un atkārtotas lietošanas.

Farmakoģenētiskā ietekme

Klopidogrelu aktīvē 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 atšķīrās 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* klīniska 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 neatšķīrās 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 klīrens 5 – 15 ml/min) ADF inducētas trombocītu agregācijas nomākšana bija vājāka (25%) nekā novērota veseliem cilvēkiem, tomēr asinštecē 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 asinštecē laika pagarināšanās arī bija līdzīga abās grupās.

Rase

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

PVH/PVDH/alumīnija blisterus uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Tīra alumīnija blisteros zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PVH/PVDH/alumīnija blisteros vai tīra alumīnija blisteros kartona kārbīņās pa 7, 14, 28, 30, 84, 90 un 100 apvalkotām tabletēm.

PVH/PVDH/alumīnija blisteros vai tīra alumīnija perforētās vienas devas blisteros kartona kārbīņās pa 50x1 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURI

EU/1/08/464/001 – 14 apvalkotās tabletes PVH/PVDH/Al blisteros kārbīņā.
EU/1/08/464/002 – 14 apvalkotās tabletes alumīnija blisteros kārbīņā
EU/1/08/464/003 – 28 apvalkotās tabletes PVH/PVDH/Al blisteros kārbīņā.
EU/1/08/464/004 – 28 apvalkotās tabletes alumīnija blisteros kārbīņā.
EU/1/08/464/005 – 30 apvalkotās tabletes PVH/PVDH/Al blisteros kārbīņā.
EU/1/08/464/006 – 30 apvalkotās tabletes alumīnija blisteros kārbīņā.
EU/1/08/464/007 – 50x1 apvalkotās tabletes PVH/PVDH/Al blisteros kārbīņā.
EU/1/08/464/008 – 50x1 apvalkotās tabletes alumīnija blisteros kārbīņā.
EU/1/08/464/009 – 84 apvalkotās tabletes PVH/PVDH/Al blisteros kārbīņā.
EU/1/08/464/010 – 84 apvalkotās tabletes alumīnija blisteros kārbīņā.
EU/1/08/464/011 – 90 apvalkotās tabletes PVH/PVDH/Al blisteros kārbīņā.
EU/1/08/464/012 – 90 apvalkotās tabletes alumīnija blisteros kārbīņā.
EU/1/08/464/013 – 100 apvalkotās tabletes PVH/PVDH/Al blisteros kārbīņā.
EU/1/08/464/014 – 100 apvalkotās tabletes alumīnija blisteros kārbīņā
EU/1/08/464/018 - 7 apvalkotās tabletes PVH/PVDH/Al blisteros kārbīņā
EU/1/08/464/019 - 7 apvalkotās tabletes alumīnija blisteros kārbīņā

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2008.gada 16. jūlijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel BMS 300 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena apvalkotā tablete satur 300 mg klopidogrela (hidrogēnsulfāta veidā) (*clopidogrelum*).
Palīgvielas: viena tablete satur 12 mg laktozes un 13,2 mg hidrogenētas rīcineļļas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Rozā, iegarenas tabletes, ar iegravētu apzīmējumu “300” vienā pusē un “1332” otrā pusē.

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

300 mg klopidogrela tabletes paredzētas piesātinošai devai 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 – 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).

Klopidogrela balstdeva ir 75 mg reizi dienā kopā ar ēdienu vai atsevišķi. Šās devas lietošanai pieejamas tabletes pa 75 mg.

- 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

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 nesteroidāliem 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 antitrombocitāra 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 asinstececi 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).

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.

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

Farmakoģenētiskā ietekme: balstoties uz literatūras datiem, pacientiem ar ģenētiski pavājinātu CYP2C19 darbību ir vajāka 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 un samazināt tā klīnisko efektivitāti. Jāizvairās no zāļu, kas inhibē CYP2C19, vienlaicīgas lietošanas (skatīt apakšpunktā 4.5 CYP2C19 inhibitoru sarakstu, skatīt arī apakšpunktu 5.2).

Lai gan protonu sūkņa inhibitoru grupā dažādi līdzekļi atšķirīgi inhibē CYP2C19, klīnisko iznākumu pētījumu rezultāti liecina, ka, iespējams, visi šās grupas līdzekļi ietekmē klopidogrelu. Tādēļ vajadzētu izvairīties no vienlaicīgas protonu sūkņa inhibitoru lietošanas, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Nav pierādījumu, ka citas zāles, kas samazina kuņģa skābes līmeni, piemēram, H2 blokatori vai antacīdi līdzekļi, ietekmē klopidogrela antiagreganta darbību.

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

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).

Clopidogrel BMS satur laktozi. Pacienti ar reti sastopamu iedzimtu galaktozes nepanesamību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju, nedrīkst lietot šīs zāles.

Šīs zāles satur hidrogenētu rīcineļļu, kas var izraisīt gremošanas traucējumus un caureju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

Glikoproteīna IIb/IIIa inhibitori: klopidogrels uzmanīgi jālieto pacientiem, kam var būt pastiprinātas asiņošanas risks pēc traumas, operācijas vai citu patoloģisku stāvokļu gadījumā, lietojot vienlaikus glikoproteīna IIb/IIIa inhibitorus (skatīt apakšpunktu 4.4.).

Acetilsalicilskābe (ASS): ASS neietekmē klopidogrela mediēto ADF indicēto trombocītu agregācijas inhibēšanu, bet klopidogrels pastiprina ASS ietekmi uz kolagēna inducētu trombocītu agregāciju. Tomēr, lietojot vienlaikus 500 mg ASS divreiz dienā 1 dienu, ievērojami nepalielinājās asinstecees 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 veseliem 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 un klīnisko efektivitāti. Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar zālēm, 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

Lai gan protonu sūkņa inhibitoru grupā dažādi līdzekļi atšķirīgi inhibē CYP2C19, klīnisko iznākumu pētījumu rezultāti liecina, ka, iespējams, visi šās grupas līdzekļi ietekmē klopidogrelu. Tādēļ vajadzētu izvairīties no vienlaicīgas protonu sūkņa inhibitoru lietošanas, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Nav pierādījumu, ka citas zāles, kas samazina kuņģa skābes līmeni, piemēram, H₂ blokatori vai antacīdi līdzekļi, ietekmē klopidogrela antiagreganta darbību.

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, cimetidīnu 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 aterotrombotisku 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 Grūtniecība un zīdīšana

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/augļa 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 Clopidogrel BMS 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 9000 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 ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$). Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
-----------------------	-------	-------	------	-----------

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Trombocitopēnija, leikopēnija, eozinofilija	Neitropēnija, arī smaga neitropēnija	Trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP) (skatīt apakšpunktu 4.4), aplastiska anēmija, pancitopēnija, agranulocītoze, 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 vidēnes slimības	Deguna asiņošana			Elpceļu asiņošana (asiņu sļaušana, plaušu asiņošana), bronhu spazmas, intersticiāls pneimonīts
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Kuņģa-zarnu 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 čūlainis vai limfocītisks kolīts), stomatīts

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				Akūta aknu mazspēja, hepatīts, novirzes aknu darbības testos
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 sistēmastraucējumi		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 asinstece laika pagarināšanos un turpmākas hemorāģiskas komplikācijas. Ja vērojama asiņošana, jāveic atbilstoša ārstēšana.

Klopidogrela farmakoloģiskai iedarbībai antidots nav atrasts. Ja nekavējoties jākorrigē pagarinātais asinstece laiks, trombocītu transfūzija var novērst klopidogrela iedarbību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: trombocītu agregācijas inhibitori, izņemot heparīnu, ATĶ kods: B01AC-04.

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 adenozinādifosfāta (ADF) saistīšanos pie tā trombocītu P2Y₁₂ 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 asinstecece 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 aterosklerozi, 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 1020 traucējumus – ASS grupā (relatīvā riska mazināšanās (RRM) 8,7%, [95% TI: 0,2 – 16,4]; p = 0,045), kas nozīmē, ka uz katrām 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 (sasniedzot 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 ≤ 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 išēmajai 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 = 6259) vai placebo (N = 6303), 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 (KAS)). 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 rezidenta išēmija), bija 1035 (16,5%) klopidogrela grupā un 1187 (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, 2172 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 vērtējamais raksturlielums klopidogrelam (KV nāve, MI, insults), kā arī nozīmīgu otro vērtējamo ko–primāro 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 3491 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, $n=1752$) vai placebo ($n=1739$), 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 koronāras 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 ≥ 60 gadu vecumam (26% ≥ 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}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 (neaktīvs) 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 atšķiras 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* klīniska pētījuma analizēs (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 neatšķiras 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 klīrens 5 – 15 ml/min) ADF inducētas trombocītu agregācijas nomākšana bija vājāka (25%) nekā

novērota veselīgiem cilvēkiem, tomēr asinesteces laika pagarināšanās bija līdzīga kā veselīgiem 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 veselīgiem cilvēkiem novērotai. Vidējā asinesteces laika pagarināšanās arī bija līdzīga abās grupās.

Rase

CYP2C19 alēļu prevalences, 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.

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

Lietojoši 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 kancerogēniskai 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 mātišu 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

Kodols:

Mannīts (E421)

Makrogols 6000

Mikrokristāliska celuloze

Hidrogenēta rīcineļļa

Daļēji aizvietota hidroksipropilceluloze

Apvalks:

Hipromeloze (E464)

Laktoze

Triacetīns (E1518)

Titāna dioksīds (E171)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Spīdviela:

Karnaubas vasks

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija perforētos vienas devas blisteros kartona kastītēs pa 4x1, 30x1 un 100x1 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURI

EU/1/08/464/015 - kastītes ar 4x1 apvalkotām tabletēm alumīnija perforētos vienas devas blisteros

EU/1/08/464/016 - kastītes ar 30x1 apvalkotām tabletēm alumīnija perforētos vienas devas blisteros

EU/1/08/464/017 - kastītes ar 100x1 apvalkotām tabletēm alumīnija perforētos vienas devas blisteros

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2008.gada 16.jūlijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā

<http://www.emea.europa.eu/>

Zāles vairs nav reģistrētas

PIELIKUMS II

- A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKI, KURI ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKI, KURI ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

- Clopidogrel BMS 75 mg apvalkotās tabletes

Sanofi Winthrop Industrie
1, route de la vierge,
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex
Francija

Sanofi-Synthelabo Limited
Edgefield avenue, Fawdon,
Newcastle-Upon-Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT
Lielbritānija

Sanofi Winthrop Industrie
6, boulevard de l'Europe
F-21800 Quétigny
Francija

Zāļu lietošanas instrukcijā jāuzrāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

- Clopidogrel BMS 300 mg apvalkotās tabletes

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

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 piemērojami

- **CITI NOSACĪJUMI**

Farmakovigilances sistēma

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai farmakovigilances sistēma, kas aprakstīta reģistrācijas pieteikuma 1.8.1. modulī esošajā 2,0. versijā, būtu izveidota un darbotos pirms preparāta laišanas tirgū un tā tirdzniecības laikā.

PIELIKUMS III

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel BMS 75 mg apvalkotās tabletes
clopidogrelum

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

Viena tablete satur
75 mg klopidogrela (hidrogēnsulfāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī hidrogenētu rīcineļļu un laktozi. Vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
50x1 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes
7 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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 temperatūrā līdz 30°C (PVH/PVDH/alumīnija blisteri).

Vai Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi (tīra alumīnija blisteri).

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTUVAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/08/464/001 14 tabletes
EU/1/08/464/002 14 tabletes
EU/1/08/464/003 28 tabletes
EU/1/08/464/004 28 tabletes
EU/1/08/464/005 30 tabletes
EU/1/08/464/006 30 tabletes
EU/1/08/464/007 50x1 tabletes
EU/1/08/464/008 50x1 tabletes
EU/1/08/464/009 84 tabletes
EU/1/08/464/010 84 tabletes
EU/1/08/464/011 90 tabletes
EU/1/08/464/012 90 tabletes
EU/1/08/464/013 100 tabletes
EU/1/08/464/014 100 tabletes
EU/1/08/464/018 7 tabletes
EU/1/08/464/019 7 tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Clopidogrel BMS 75 mg

Zāles vairs nav reģistrētas

**INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ BLISTERIEM
(7, 14, 28 vai 84 tabletes kārbīnā)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel BMS 75 mg apvalkotās tabletes
clopidogrelum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITA

Kalendārās dienas

P
O
T
C
P
S
Sv

1. nedēļa

2. nedēļa (tikai kastītēs ar 14, 28 un 84 tabletēm)

3. nedēļa (tikai kastītēs ar 28; 84 tabletēm)

4. nedēļa (tikai kastītēs ar 28; 84 tabletēm)

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ BLISTERIEM VAI
PLĀKSNĪTĒM**

BLISTERIS / kastītes pa 30, 50x1, 90 vai 100 tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel BMS 75 mg apvalkotās tabletes
clopidogrelum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel BMS 300 mg apvalkotās tabletes
clopidogrelum

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

Viena tablete satur 300 mg klopidogrela (hidrogēnsulfāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī hidrogenētu rīcineļļu un laktozi. Vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

4x1 apvalkotās tabletes
30x1 apvalkotās tabletes
100x1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/08/464/015 4x1 apvalkotās tabletes
EU/1/08/464/016 30x1 apvalkotās tabletes
EU/1/08/464/017 100x1 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILĀ RAKSTĀ

Clopidogrel BMS 300 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ BLISTERIA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS / kastīte pa 4x1, 30x1 vai 100x1 tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel BMS 300 mg apvalkotās tabletes
clopidogrelum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Clopidogrel BMS 75 mg apvalkotās tabletes clopidogrelum

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 BMS un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Clopidogrel BMS lietošanas
3. Kā lietot Clopidogrel BMS
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Clopidogrel BMS
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR CLOPIDOGREL BMS UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Clopidogrel BMS pieder pie zāļu grupas, ko sauc par antitrombocitāriem līdzekļiem. Trombocīti ir ļoti mazi struktūrelementi asinīs, mazāki nekā sarkanie vai baltie asinsķermenīši, kas salīp kopā asinsreces procesā. Novēršot šo salipšanu, prettrombocītu līdzekļi mazina asins recekļa veidošanās iespēju (procesu, ko sauc par trombozi).

Clopidogrel BMS 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 BMS 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, 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 BMS LIETOŠANAS

Nelietojiet Clopidogrel BMS šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret klopidogrelu vai kādu citu Clopidogrel BMS 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 klopidogrela lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Īpaša piesardzība, lietojot Clopidogrel BMS, nepieciešama šādos gadījumos

Ja kāds no tālāk minētiem stāvokļiem attiecas uz Jums, Jums par to jāpastāsta ārstam pirms klopidogrela 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 Jūs lietojat cita veida zāles (sk. *Citu zāļu lietošana*).
- Ja Jums ir nieru vai aknu slimība.

Kamēr lietojat klopidogrelu:

- Jums jāpastāsta savam ārstam, ja tiek plānota ķirurģiska operācija (arī zobu).
- Jums arī nekavējoties jāpastāsta ārstam, ja Jums attīstās medicīnisks stāvoklis 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 savainojat sevi, var paiet ilgāks laiks nekā parasti līdz asiņošana apstājas. Tas ir saistīts ar Jūsu zāļu darbību, jo tās kavē asins recekļa veidošanos. Sīku iegriezumu 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.
- Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas nav minētas apakšpunktā 4. *IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS* vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

Klopidogrels nav paredzēts lietošanai bērniem vai pusaudžiem.

Citu zāļu lietošana:

Dažas citas zāles var ietekmēt klopidogrela lietošanu vai otrādi. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Nav ieteicams lietot perorālus antikoagulantus (zāles, ko lieto asinsreces mazināšanai) kopā ar klopidogrelu.

Jums noteikti jāpasaka ārstam, ja Jūs lietojat nesteroidālu pretiekaisuma līdzekli, ko parasti izmanto ar sāpēm un/vai iekaisumu norītošu muskuļu vai locītavu slimību ārstēšanai, vai ja Jūs lietojat heparīnu vai citas zāles, ko lieto asins recēšanas mazināšanai, vai ja lietojat protonu sūkņa inhibitoru (piemēram, omeprazolu) kuņģa darbības traucējumu gadījumā.

Ja Jums rodas stipras sāpes krūtīs (nestabila stenokardija vai sirdslēkme), Jums var parakstīt Clopidogrel BMS kombinācijā ar acetilsalicilskābi - vielu, kas ir daudzu sāpēs un drudzi mazinošu zāļu sastāvā. Dažkārt lietojot acetilsalicilskābi (ne vairāk par 1000 mg 24 stundu laikā), komplikācijas parasti nerodas, bet ilgstoša lietošana citos apstākļos jāapspriež ar ārstu.

Clopidogrel BMS lietošana kopā ar uzturu

Klopidogrelu 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 klopidogrela lietošanas. Ja Jums iestājas grūtniecība Clopidogrel BMS lietošanas laikā, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, jo nav ieteicams lietot klopidogrelu grūtniecības laikā.

Par bērna barošanu ar krūti Clopidogrel BMS lietošanas laikā konsultējieties ar ārstu.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Klopidogrelam nav raksturīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Svarīga informācija par kādu no Clopidogrel BMS sastāvdaļām

Clopidogrel BMS satur laktozi. Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jūs nepanesat dažus cukurus (piemēram, laktozi), pirms šo zāļu lietošanas sazinieties ar ārstu.

Clopidogrel BMS satur arī hidrogenētu rīcineļļu, kas var izraisīt kuņģa darbības traucējumus vai caureju.

3. KĀ LIETOT CLOPIDOGREL BMS

Vienmēr lietojiet Clopidogrel BMS 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 BMS (viena tablete pa 300 mg vai 4 tabletes pa 75 mg). Pēc tam parastā deva ir viena 75 mg Clopidogrel BMS tablete dienā, lietojot iekšķīgi ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm un vienā un tai pašā laikā katru dienu.

Jums jālieto klopidogrels, kamēr ārsts Jums to paraksta.

Ja esat lietojis vairāk Clopidogrel BMS nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Clopidogrel BMS

Ja esat aizmirsis ieņemt Clopidogrel BMS 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.

Jūs varat pārbaudīt, kad Jūs pēdējo reizi lietojāt klopidogrela tableti, 7, 14, 28 un 84 tablešu iepakojumā izmantojot uz blistera esošo kalendāru.

Ja Jūs pārtraucat lietot Clopidogrel BMS

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 BMS 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 dažu 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 BMS, nepieciešama šādos gadījumos").
- mutes pietūkums vai ādas bojājumi, piemēram, izsitumi vai nieze, ādas bullas. 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 BMS 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 recekļa veidošanos. 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 BMS, nepieciešama šādos gadījumos").

Citas blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot klopidogrelu:

Biežas blakusparādības (rodas 1 – 10 pacientiem no 100): caureja, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi vai grēmas.

Retākas blakusparādības (rodas 1 – 10 pacientiem no 1000): galvassāpes, kuņģa čūla, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, pārmērīga gāzu veidošanās kuņģī vai zarnās, izsitumi, nieze, reibonis, tirpšana un nejutīgums.

Retas blakusparādības (rodas 1 – 10 pacientiem no 10 000): vertigo.

Ļoti retas blakusparādības (rodas mazāk nekā 1 pacientam no 10 000): 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 BMS

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietojiet klopidogrelu pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes.

Ievērojiet uz kastītes norādītos uzglabāšanas apstākļus.

Ja Clopidogrel BMS iepakots PVH/PVDH/alumīnija blisteros, uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Ja Clopidogrel BMS iepakots tīra alumīnija blisteros, tam nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi. Nelietojiet Clopidogrel BMS, ja ievērojat jebkādas bojājuma pazīmes.

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

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Clopidogrel BMS satur

Aktīvā viela ir klopidogrels. Katra tablete satur 75 mg klopidogrela hidrogēnsulfāta veidā.

Citas sastāvdaļas ir mannīts (E421), hidrogenēta rīcinēļa, mikrokristāliska celuloze, makrogols 6000 un daļēji aizvietota hidroksipropilceluloze tabletes kodolā, kā arī laktoze (piena cukurs), hipromeloze (E464), triacetīns (E1518), sarkanais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E171) un karnaubas vasks tabletes apvalkā.

Clopidogrel BMS ārējais izskats un iepakojums:

Clopidogrel BMS 75 mg apvalkotās tabletes ir apaļas, abpusēji izliektas, rozā tabletes ar iegravētu skaitli "75" vienā pusē un "1171" otrā pusē. Clopidogrel BMS pieejams kartona kārbās pa 7, 14, 28, 30, 84, 90 un 100 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisteros vai tīra alumīnija blisteros, kā arī pa 50x1 tabletei PVH/PVDH/alumīnija vai tīra alumīnija perforētās vienas devas blisteros. Tirgū var nebūt pieejami visi iepakojuma lielumi.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge UB8 1DH, Lielbritānija

Ražotājs:

Sanofi Winthrop Industrie
1, Rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, , Francija
un/vai

Sanofi-Synthelabo Limited,
Edgafield Avenue, Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT – UK, Lielbritānija
un/vai

Sanofi Winthrop Industrie
6, Boulevard de l'Europe, F-21800 Quétigny, Francija

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

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYOGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: +420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB DENMARK
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT
Tel: +372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 260 10 46

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.

Τηλ: + 357 22 677038

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Tel: + 371 750 21 85

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Tel: +370 5 2790 762

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB

Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD

Tel: + 44 (0800) 731 1736

Šī lietošanas instrukcija akceptēta MM/GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Clopidogrel BMS 300 mg apvalkotās tabletes clopidogrelum

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 BMS un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Clopidogrel BMS lietošanas
3. Kā lietot Clopidogrel BMS
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Clopidogrel BMS
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR CLOPIDOGREL BMS UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Clopidogrel BMS pieder pie zāļu grupas, ko sauc par anti trombocitāriem līdzekļiem. Trombocīti ir ļoti mazi struktūrelementi asinīs, mazāki nekā sarkanie vai baltie asinsķermenīši, kas salīp kopā asinsreces procesā. Novēršot šo salīpšanu, pret trombocītu līdzekļi mazina asins recekļa veidošanās iespēju (procesu, ko sauc par trombozi).

Clopidogrel BMS 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 BMS 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, 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 BMS LIETOŠANAS

Nelietojiet Clopidogrel BMS šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret klopidogrelu vai kādu citu Clopidogrel BMS 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 klopidogrela lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Īpaša piesardzība, lietojot Clopidogrel BMS, nepieciešama šādos gadījumos

Ja kāds no tālāk minētiem stāvokļiem attiecas uz Jums, Jums par to jāpastāsta ārstam pirms klopidogrela 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 Jūs lietojat cita veida zāles (sk. *Citu zāļu lietošana*).
- Ja Jums ir nieru vai aknu slimība.

Kamēr lietojat Clopidogrel BMS:

- Jums jāpastāsta savam ārstam, ja tiek plānota ķirurģiska operācija (arī zobu).
- Jums arī nekavējoties jāpastāsta ārstam, ja Jums attīstās medicīnisks stāvoklis 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 savainojat sevi, var paiet ilgāks laiks nekā parasti līdz asiņošana apstājas. Tas ir saistīts ar Jūsu zāļu darbību, jo tās kavē asins recekļa veidošanos. Sīku iegriezumu 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.
- Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas nav minētas apakšpunktā 4. *IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS* vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

Klopidogrels nav paredzēts lietošanai bērniem vai pusaudžiem.

Citu zāļu lietošana:

Dažas citas zāles var ietekmēt klopidogrela lietošanu vai otrādi.

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

Nav ieteicams lietot perorālus antikoagulantus (zāles, ko lieto asinsreces mazināšanai) kopā ar klopidogrelu.

Jums noteikti jāpasaka ārstam, ja Jūs lietojat nesteroidālu pretiekaisuma līdzekli, ko parasti izmanto ar sāpēm un/vai iekaisumu norītošu muskuļu vai locītavu slimību ārstēšanai, vai ja Jūs lietojat heparīnu – vai citas zāles, ko lieto asins recēšanas mazināšanai, vai ja lietojat protonu sūkņa inhibitoru (piemēram, omeprazolu) kuņģa darbības traucējumu gadījumā.

Ja Jums rodas stipras sāpes krūtīs (nestabila stenokardija vai sirdslēkme), Jums var parakstīt Clopidogrel BMS kombinācijā ar acetilsalicilskābi - vielu, kas ir daudzu sāpju un drudzi mazinošu zāļu sastāvā. Dažkārt lietojot acetilsalicilskābi (ne vairāk par 1000 mg 24 stundu laikā), komplikācijas parasti nerodas, bet ilgstoša lietošana citos apstākļos jāapspriež ar ārstu.

Clopidogrel BMS lietošana kopā ar uzturu

Klopidogrelu 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 klopidogrela lietošanas. Ja Jums iestājas grūtniecība klopidogrela lietošanas laikā, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, jo nav ieteicams lietot klopidogrelu grūtniecības laikā.

Par bērna barošanu ar krūti Clopidogrel BMS lietošanas laikā konsultējieties ar ārstu.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana:

Klopidogrelam nav raksturīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Svarīga informācija par kādu no Clopidogrel BMS sastāvdaļām:

Clopidogrel BMS satur laktozi. Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jūs nepanesat dažus cukurus (piemēram, laktozi), pirms šo zāļu lietošanas sazinieties ar ārstu.

Clopidogrel BMS satur arī hidrogenētu rīcineļļu, kas var izraisīt kuņģa darbības traucējumus vai caureju.

3. KĀ LIETOT CLOPIDOGREL BMS

Vienmēr lietojiet Clopidogrel BMS 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 BMS (1 tablete pa 300 mg vai 4 tabletes pa 75 mg). Pēc tam parastā deva ir viena 75 mg Clopidogrel BMS tablete dienā, lietojot iekšķīgi ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm un vienā un tai pašā laikā katru dienu.

Jums jālieto klopidogrels, kamēr ārsts Jums to paraksta.

Ja esat lietojis vairāk Clopidogrel BMS nekā noteikts

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

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

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Clopidogrel BMS 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 dažu 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 BMS, nepieciešama šādos gadījumos”).

- mutes pietūkums vai ādas bojājumi, piemēram, izsitumi vai nieze, ādas bullas. 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 BMS 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 recekļa veidošanos. 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 BMS, nepieciešama šādos gadījumos”).

Citas blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot klopidogrelu:

Biežas blakusparādības (rodas 1 – 10 pacientiem no 100): caureja, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi vai grēmas.

Retākas blakusparādības (rodas 1 – 10 pacientiem no 1000): galvassāpes, kuņģa čūla, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, pārmērīga gāzu veidošanās kuņģī vai zarnās, izsitumi, nieze, reibonis, tirpšana un nejutīgums.

Retas blakusparādības (rodas 1 – 10 pacientiem no 10 000): vertigo.

Ļoti retas blakusparādības (rodas mazāk nekā 1 pacientam no 10 000): 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 asiņu 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 BMS

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietojiet klopidogrelu pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet klopidogrelu, ja ievērojat jebkādas bojājuma pazīmes.

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

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Clopidogrel BMS satur

Aktīvā viela ir klopidogrels. Katra tablete satur 300 mg klopidogrela hidrogēnsulfāta veidā.

Citas sastāvdaļas ir mannīts (E421), hidroģenēta rīcineļļa, mikrokrīstāliška celuloze, makrogols 6000 un daļēji aizvietota hidroksipropilceluloze tabletes kodolā, kā arī laktoze (piena cukurs), hipromeloze (E464), triacetīns (E1518), sarkanais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E171) un karnaubas vasks tabletes apvalkā.

Clopidogrel BMS ārējais izskats un iepakojums:

Clopidogrel BMS 300 mg apvalkotās tabletes ir iegarenas, rozā tabletes ar iegravētu skaitli "300" vienā pusē un "1332" otrā pusē. Clopidogrel BMS pieejams kartona kārbās pa 4x1, 30x1 un 100x1 tabletēm alumīnija perforētos vienas devas blisteros. Tīrgū var nebūt pieejami visi iepakojuma lielumi.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park,
Sanderson Road,
Uxbridge UB8 1DH,
Lielbritānija

Ražotājs:
Sanofi Winthrop Industrie
1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Francija

Zāles vairs nav reģistrētas

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

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYOGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYOGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: +420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB DENMARK
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 85742 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & Co. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYOGYSZERKERESKEDELMI KFT
Tel: +372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYOGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 260 10 46

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.

Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB

Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Tel: + 371 750 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD

Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Tel: +370 5 2790 762

Šī lietošanas instrukcija akceptēta MM/GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā

<http://www.emea.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas