

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel Teva 75 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 75 mg klopidogrela (hidrogēnsulfāta veidā) (*Clopidogrelum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

katra apvalkotā tablete satur 59,05 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Gaiši rozā vai rozā kapsulas formas apvalkotās tabletes, vienā pusē tabletes marķētas ar numuru „93” un otrā pusē ar numuru „7314”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Aterotrombozes notikumu sekundāra profilakse

Klopidogrels indicēts:

- Pieaugušiem 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.
- Pieaugušiem pacientiem, kam ir akūts koronārs sindroms:
 - Akūts koronārs sindroms bez ST segmenta pacēluma (nestabila stenokardija vai miokarda infarkts bez Q zoba), ieskaitot pacientus, 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.

Pacientiem ar vidēja vai augsta riska pārejošu išēmijas lēkmi (PIL) vai vieglu išēmisku insultu (II)

Klopidogrels kombinācijā ar ASS indicēts:

- pieaugušiem pacientiem ar vidēja līdz augsta riska PIL (vērtējums $ABCD2^1$ skalā ir ≥ 4) vai vieglu II (vērtējums $NIHSS^2$ ir ≤ 3) 24 stundu laikā pēc PIL vai II notikuma.

Aterotrombozes un trombembolijas notikumu profilakse pacientiem ar priekškambaru mirgošanu
Pieaugušiem pacientiem ar priekškambaru mirgošanu ar vismaz vienu asinsvadu patoloģiju riska faktoru, kas nav piemēroti ārstēšanai ar K vitamīna antagonistiem (KVA) un kam vienlaikus ir mazs asiņošanas risks, klopidogrels kombinācijā ar ASS ir indicēts aterotrombozes un trombembolijas notikumu, tostarp arī insulta profilaksei.

Sīkāku informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā.

¹ Vecums, asinsspiediens, klīniskās iezīmes, ilgums un cukura diabēta diagnoze (*Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, and Diabetes mellitus*).

² ASV Nacionālo Veselības institūtu Insulta skala (*National Institutes of Health Stroke Scale*).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

- Pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem
Klopidogrelu lieto reizi dienā pa 75 mg.
Pacientiem ar akūtu koronāru sindromu:
 - Akūts koronārs sindroms bez ST segmenta pacēluma (nestabila stenokardija vai miokarda infarkts bez Q zoba): ārstēšana ar klopidogrelu jāsāk, lietojot vienreiz 300 mg vai 600 mg piesātinošo devu. 600 mg piesātinošās devas lietošanu var apsvērt pacientiem, kuru vecums ir <75 gadi, ja tiek plānota perkutāna koronārā intervence (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ārstēšana ar klopidogrelu ir jāturpina, lietojot 75 mg vienu reizi dienā (kopā ar acetilsalicilskābi (ASS) 75-325 mg dienā). Tā kā lielākas ASS devas radīja lielāku asiņošanas risku, nav ieteicams lietot ASS devu lielāku par 100 mg. Optimālais ārstēšanas ilgums nav noteikts. Klīniskā pētījuma dati apstiprina lietošanas ilgumu līdz 12 mēnešiem, un maksimālo ieguvumu novēroja pēc 3 mēnešiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).
 - Akūts miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu: klopidogrels jālieto pa 75 mg vienu reizi dienā, sākot ar 300 mg piesātinošo devu, kopā ar ASS un trombolītiskiem līdzekļiem vai bez tiem. Ārstētajiem pacientiem, kas vecāki par 75 gadiem, klopidogrela lietošanu jāsāk 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 5.1. apakšpunktu).

Pieauguši pacienti ar vidēja vai augsta riska PIL vai vieglu II:

Pieaugušiem pacientiem ar vidēja vai augsta riska PIL (vērtējums *ABCD2* skalā ≥ 4) vai vieglu II (vērtējums *NIHSS* ir ≤ 3) terapija jāsāk ar piesātinošu klopidogrela 300 mg devu, turpmāk klopidogrelu lietojot pa 75 mg vienu reizi dienā, kopā ar ASS (75 mg – 100 mg vienu reizi dienā). Klopidogrela un ASS lietošana jāsāk 24 stundu laikā pēc notikuma un jāturpina 21 dienu, bet pēc tam ārstēšanā jāizmanto viens antitrombotiskais līdzeklis.

Pacientiem ar priekškambaru mirgošanu klopidogrels jāordinē pa 75 mg vienu reizi dienā. ASS lietošana (pa 75 – 100 mg dienā) jāsāk un jāturpina kombinācijā ar klopidogrelu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja izlaista devas lietošanas reize:

- Pagājušas mazāk nekā 12 stundas pēc paredzētā lietošanas laika: pacientam nekavējoties jālieto deva un nākamā deva jālieto parastajā lietošanas laikā.
- Pagājušas vairāk nekā 12 stundas: pacientam jālieto nākamā deva parastajā laikā un nedrīkst lietot dubultu devu.

Pediātriskā populācija

Ar efektivitāti saistītu jautājumu dēļ klopidogrelu nav atļauts lietot bērniem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nieru funkciju traucējumi

Ir ierobežota terapeitiska pieredze pacientiem ar nieru funkciju traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu funkciju traucējumi

Ir ierobežota terapeitiska pieredze pacientiem ar vidēji smagu aknu slimību, kam var būt hemorāģiska diatēze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Zāles var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 2. vai 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Smagi aknu darbības traucējumi.
- Aktīva patoloģiska asiņošana, piemēram, no peptiskas čūlas vai intrakraniāla asiņošana.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asiņošana un hematoloģiski traucējumi

Asiņošanas un hematoloģisku blakusparādību riska dēļ, ja ārstēšanas laikā rodas klīniskie simptomi, kas liecinā par asiņošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu), nekavējoties jāapsver asins šūnu skaita noteikšana un/vai citas atbilstošas analīzes. Tāpat kā citi prettrombocītu līdzekļi, arī klopidogrels jālieto uzmanīgi pacientiem, kam var būt palielināts asiņošanas risks traumas, operācijas vai cita patoloģiska stāvokļa dēļ, un pacientiem, kas saņem ārstēšanu ar ASS, heparīnu, glikoproteīna IIb/IIIa inhibitoriem vai nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), tostarp Cox-2 inhibitoriem, selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI), spēcīgiem CYP2C19 inducētājiem vai citām zālēm, kuru lietošana saistīta ar asiņošanas risku, piemēram, pentoksifilīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu). 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 4.5. apakšpunktu).

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 jebkuru 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).

Klopidogrela 600 mg piesātinošā deva nav ieteicama pacientiem ar akūtu koronāro sindromu bez ST segmenta pacēluma un ≥ 75 gadu vecumā, jo šajā populācijā ir palielināts asiņošanas risks.

Trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP)

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

Iegūta hemofilija

Pēc klopidogrela lietošanas ziņots par iegūtu hemofiliju. Gadījumos, kad apstiprināta izolēta aktivētā parciālā tromboplastīna laika (APTL) pagarināšanās, ar vai bez asiņošanas, jāņem vērā iegūtas hemofilijas iespējamība. Pacienti, kuriem apstiprināta iegūtas hemofilijas diagnoze, jāpārvalda un jāārstē speciālistiem un klopidogrela lietošana jāpārtrauc.

Nesen pārciets išēmisks insults

- *Terapijas sākšana*
 - Pacientiem ar akūtu vieglu II vai vidēja vai augsta riska PIL dubulta antitrombotiskā terapija (klopidogrels un ASS) jāsāk ne vēlāk kā 24 stundu laikā pēc notikuma sākuma.
 - Dati par īstermiņa dubultas antitrombotiskās terapijas sniegto ieguvumu un radīto risku pacientiem ar akūtu vieglu II vai vidēja vai augsta riska PIL un intrakraniālu (netraumatiskas izcelsmes) asiņošanu anamnēzē nav pieejami.
 - Pacientiem, kuriem nav viegls II, klopidogrela lietošanu monoterapijā drīkst sākt tikai tad, kad pēc notikuma pagājušas 7 dienas.
- *Pacienti, kuriem nav viegls II (vērtējums NIHSS > 4)*
Tā kā nav atbilstošu datu, dubultas antitrombotiskas terapijas lietošana nav ieteicama (skatīt 4.1. apakšpunktu).

- *Nesen pārceļts viegls II vai vidēja vai augsta riska TIL pacientiem, kuriem ir indicēta vai plānota medicīniska iejaukšanās*
Nav datu, kas apstiprinātu dubultas antitrombotiskās terapijas lietošanu pacientiem, kuriem indicēta miega artērijas endarterektomija vai intravaskulāra trombektomija, kā arī pacientiem, kuriem plānota trombolīze vai terapija ar antikoagulantiem. Šādos gadījumos dubulta antitrombotiskā terapija nav ieteicama.

Citohroms P4502C19 (CYP2C19)

Farmakoģenētiskā ietekme: pacientiem ar pavājinātu CYP2C19 aktivitāti, lietojot klopidogrelu ieteiktajās devās, veidojas mazāk klopidogrela aktīvā metabolīta un tam piemīt mazāka ietekme uz trombocītu funkciju. Ir pieejami testi, ar kuru palīdzību var noteikt pacienta CYP2C19 genotipu.

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 spēcīgu vai mērenu CYP2C19 inhibitoru vienlaicīgas lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktā CYP2C19 inhibitoru sarakstu, skatīt arī 5.2. apakšpunktu).

Paredzams, ka pēc CYP2C19 aktivitāti inducējošu zāļu lietošanas varētu paaugstināties klopidogrela aktīvā metabolīta līmenis un ka tas varētu palielināt asiņošanas risku. Piesardzības nolūkā jāatturas no vienlaicīgas spēcīgu CYP2C19 inducētāju lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

CYP2C8 substrāti

Piesardzība jāievēro pacientiem, kas vienlaikus tiek ārstēti ar klopidogrelu un zālēm, kas ir CYP2C8 substrāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Krusteniskas reakcijas starp tiēnpiridīniem

Jānoskaidro pacienta anamnēze attiecībā uz paaugstinātu jutību pret tiēnpiridīna grupas zālēm (piemēram, tiklopidīnu, prazugrelu), jo ziņots par krusteniskām reakcijām saistībā ar tiēnpiridīnu lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tiēnpiridīni var izraisīt vieglas līdz smagas alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumus, angioedēmu vai hematoloģiskas krusteniskās reakcijas, piemēram, trombocitopēniju un neitropēniju. Pacientiem, kuriem iepriekš attīstījusies alerģiska un/vai hematoloģiska reakcija pret vienu no tiēnpiridīniem, var būt paaugstināts tādas pašas vai citas reakcijas risks pret citu tiēnpiridīnu. Jānovēro, vai pacientiem, kuriem ir diagnosticēta alerģija pret tiēnpiridīniem, nerodas paaugstinātas jutības pazīmes.

Nieru darbības traucējumi

Terapeitiskā pieredze par klopidogrela lietošanu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir nepietiekama, tādēļ šiem pacientiem klopidogrels jālieto uzmanīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

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

Palīgvielas

Laktoze

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāles, kuru lietošana saistīta ar asiņošanas risku: iespējamās papildinošās iedarbības dēļ ir palielināts asiņošanas risks. Zāles, kas rada asiņošanas risku, vienlaicīgi jālieto uzmanīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Perorāli antikoagulanti: nav ieteicams vienlaikus lietot klopidogrelu un perorālus antikoagulantus, jo tas var pastiprināt asiņošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lai gan pacientiem, kuri saņēma ilgstošu varfarīna terapiju, klopidogrela devas 75 mg/dienā lietošana neietekmēja S-varfarīna farmakokinētiku vai Starptautisko Standartizēto Koeficientu (INR – International Normalised Ratio), klopidogrela vienlaicīga lietošana ar varfarīnu palielina asiņošanas risku, jo tam piemīt neatkarīga ietekme uz hemostāzi.

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

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 asinstecece laika pagarināšanās, ko izraisa klopidogrela lietošana. Iespējama farmakodinamiska mijiedarbība starp klopidogrelu un acetilsalicilskābi, kas var palielināt asiņošanas risku. Tādēļ šīs zāles vienlaikus jālieto uzmanīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tomēr klopidogrels un ASS ir lietoti vienlaikus līdz 1 gadam ilgi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Heparīns: ar veseliem cilvēkiem veiktajā klīniskajā 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, lietojot vienlaicīgi, jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

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 4.4. apakšpunktu).

SSAI: Tā kā SSAI ietekmē trombocītu aktivāciju un palielina asiņošanas risku, lietojot SSAI vienlaicīgi ar klopidogrelu, jāievēro piesardzība.

Citas vienlaikus lietotas zāles:

CYP2C19 inducētāji

Tā kā klopidogrelu par tā aktīvo metabolītu daļēji metabolizē CYP2C19, paredzams, ka pēc šī enzīma aktivitāti inducējošu zāļu lietošanas varētu paaugstināties klopidogrela aktīvā metabolīta līmenis.

Rifampicīns ir spēcīgs CYP2C19 inducētājs, tādēļ pēc tā lietošanas paaugstinās klopidogrela aktīvā metabolīta līmenis un pastiprinās trombocītu inhibīcija, un tas varētu īpaši palielināt asiņošanas risku. Piesardzības nolūkā jāatturas no vienlaicīgas spēcīgu CYP2C19 inducētāju lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CYP2C19 inhibitori

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. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav skaidra. Piesardzības nolūkā nedrīkst vienlaicīgi lietot spēcīgus vai mērenus CYP2C19 inhibitorus (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Zāles, kas ir stipri vai vidēji stipri CYP2C19 inhibitori, ir, piemēram, omeprazols un esomeprazols, fluvoksamīns, fluoksetīns, moklobemīds, vorikonazols, flukonazols, tiklopidīns, karbamazepīns un efavirenzs.

Protonu sūkņa inhibitori (PSI):

80 mg omeprazola lietošana vienu reizi dienā vai nu kopā ar klopidogrelu, vai ar 12 stundu starplaiku samazināja aktīvā metabolīta iedarbību par 45% (piesātinošai devai) un 40% (uzturošai devai). Šis samazinājums bija saistīts ar trombocītu agregācijas inhibīcijas samazināšanos (par 39% (piesātinošajai devai) un 21% (uzturošajai devai)). Sagaidāms, ka esomeprazolam ir līdzīga mijiedarbība ar klopidogrelu.

Gan novērojošā, gan klīniskajā pētījumā iegūti pretrunīgi dati par šīs farmakokinētiskās (FK) farmakodinamiskās (FD) mijiedarbības klīnisko ietekmi uz nozīmīgiem kardiovaskulāriem notikumiem. Piesardzības nolūkā nedrīkst vienlaicīgi lietot omeprazolu vai esomeprazolu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Mazāk izteikta metabolītu iedarbības samazināšanās ir novērota ar pantoprazolu vai lansoprazolu. Aktīvā metabolīta koncentrācija plazmā samazinājās par 20% (piesātinošai devai) un 14% (uzturošai devai), vienlaicīgi lietojot pantoprazolu 80 mg vienu reizi dienā. Tas bija saistīts ar vidējās trombocītu agregācijas inhibīcijas samazināšanos attiecīgi par 15% un 11%. Šie rezultāti liecina, ka klopidogrelu var lietot ar pantoprazolu.

Nav pierādījumu, ka citas zāles, kas samazina kuņģa skābes līmeni, piemēram, H2 blokatori vai antacīdi līdzekļi, ietekmē klopidogrela antiagreganta iedarbību.

Pastiprināta pretretrovīrusu terapija (anti-retroviral therapies, ART)

Ar HIV inficētiem pacientiem, kas tiek ārstēti ar ART, ir augsts vaskulāru notikumu risks.

Novērots, ka ar HIV inficētiem pacientiem, kas saņēma ar ritonavīru vai kobicistatu pastiprinātu ART, nozīmīgi samazinājās trombocītu inhibīcija. Lai arī šīs atrades klīniskā nozīme nav skaidra, ir saņemti spontānie ziņojumi par HIV inficētiem pacientiem, kuri saņēma ar ritonavīru pastiprinātu ART un kuriem klopidogrela piesātinošās terapijas shēmas laikā pēc asinsvadu obstrukcijas novēršanas atkārtoti radās asinsvadu nosprostojums vai trombotiski notikumi. Vidējā trombocītu inhibīcija var samazināties, lietojot klopidogrelu un ritonavīru vienlaicīgi. Tādēļ vienlaicīgi lietot klopidogrelu ar pastiprinātu ART nav ieteicams.

Citas zāles:

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

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

CAPRIE pētījuma dati liecina, ka fenitoīnu un tolbutamīdu, kuru metabolisms notiek ar CYP2C9 starpniecību, var droši lietot vienlaikus ar klopidogrelu.

Zāles – CYP2C8 substrāti: konstatēts, ka klopidogrels veselīgiem brīvprātīgajiem pastiprina repaglinīda kopējo iedarbību. *In vitro* pētījumos novērots, ka repaglinīda kopējās iedarbības pastiprināšanos nosaka klopidogrela glikuronīda metabolīta izraisītā CYP2C8 inhibīcija. Koncentrācijas paaugstināšanās riska dēļ plazmā klopidogrels un zāles, kas galvenokārt tiek izvadītas CYP2C8 metabolisma ceļā (piemēram, repaglinīds, paklitaksels), vienlaicīgi jālieto uzmanīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izņemot iepriekš sniegto specifisko informāciju par zāļu mijiedarbību, mijiedarbības pētījumi ar klopidogrelu un dažām pacientiem ar aterosklerotisku slimību bieži lietotām zālēm nav veikti. Tomēr klīniskajos pētījumos ar klopidogrelu iesaistītie pacienti vienlaikus saņēma dažādas zāles, tostarp diurētiskos līdzekļus, bēta 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.

Tāpat kā lietojot citus perorālus P2Y₁₂ inhibitorus, vienlaicīga opioīdu agonistu lietošana var aizkavēt un mazināt klopidogrela uzsūkšanos, iespējams, tāpēc, ka palēninās kuņģa iztukšošanās. Klīniskā nozīme nav skaidra. Apsveriet parenterāla antiagreganta lietošanu akūta koronārā sindroma gadījumā, ja pacientam nepieciešams vienlaicīgi ievadīt morfīnu vai citus opioīdu agonistus.

Rosuvastatīns: konstatēts, ka klopidogrels pacientiem pastiprina rosuvastatīna iedarbību. Pēc 300 mg klopidogrela lietošanas rosuvastatīna AUC palielinās 2 reizes un C_{max} – 1,3 reizes, bet pēc atkārtotas 75 mg klopidogrela devas lietošanas AUC palielinās 1,4 reizes, bet C_{max} netiek ietekmēta.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

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, embriņo/augļa attīstību, dzemdībām vai attīstību pēc dzemdībām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai klopidogrels izdalās ar mātes pienu cilvēkam. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka klopidogrels izdalās mātes pienā. Piesardzības nolūkā ārstēšanas laikā ar Clopidogrel Teva barošanu ar krūti nedrīkst turpināt.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem klopidogrelam nav konstatēta ietekme uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Klopidogrels neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par drošumu

Klopidogrela drošums novērtēts vairāk nekā 44 000 pacientiem, kas piedalījās klīniskajos pētījumos, ieskaitot vairāk nekā 12000 pacientu, kas tika ārstēti 1 gadu vai ilgāk. Kopumā 75 mg klopidogrela dienas devas efekts bija salīdzināms ar 325 mg ASS dienas devas efektu CAPRIE pētījumā, neatkarīgi no vecuma, dzimuma un rases. Turpmāk aplūkotas klīniski nozīmīgas blakusparādības, kas novērotas pētījumos CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT un ACTIVE-A. Papildus klīnisko pētījumu pieredzei par blakusparādībām tika ziņots spontāni.

Asiņošana ir biežākā blakusparādība, par kuru ziņots gan klīniskajos 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 un ASS grupā bija līdzīga.

CURE pētījumā nenovēroja masīvas asiņošanas biežuma palielināšanos, lietojot klopidogrelu kopā ar ASS, 7 dienu laikā pēc koronārās artērijas šuntēšanas operācijas pacientiem, kas pārtrauca terapiju

vairāk nekā piecas dienas pirms operācijas Pacienti, kas turpināja terapiju piecas dienas pēc šuntēšanas operācijas, notikuma sastopamības biežums bija 9,6% klopidogrela kopā ar ASS grupā un 6,3% placebo kopā ar ASS grupā.

CLARITY pētījumā bija vispārēja asiņošanas palielināšanās klopidogrela kopā ar ASS grupā salīdzinājumā ar placebo kopā ar ASS grupu. Izteiktas asiņošanas biežums bija līdzīgs abās grupās. 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.

Pētījuma ACTIVE-A klopidogrela + ASS grupā masīvas asiņošanas sastopamība bija lielāka nekā placebo + ASS grupā (6,7% gadījumu pret 4,3% gadījumu). Abās grupās masīvā asiņošana galvenokārt bija ekstrakraniāla (5,3% gadījumu klopidogrela + ASS grupā un 3,5% gadījumu placebo + ASS grupā), lielākoties kuņģa – zarnu traktā (3,5% gadījumu pret 1,8% gadījumu). Salīdzinājumā ar placebo + ASS grupu, klopidogrela + ASS terapijas grupā intrakraniālas asiņošanas gadījumu sastopamība bija lielāka (attiecīgi 0,8% gadījumu pret 1,4% gadījumu). Starp grupām nebija statistiski nozīmīgu letālas asiņošanas gadījumu (1,1% gadījumu klopidogrela + ASS grupā un 0,7% gadījumu placebo + ASS grupā) un hemorāģisku insultu gadījumu (attiecīgi 0,8% un 0,6% gadījumi) sastopamības atšķirību.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas klīniskajos 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 ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti, nav zināmi*
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Trombocitopēnija, leikopēnija, eozinofīlija	Neitropēnija, ieskaitot smagu neitropēniju	Trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP) (skatīt 4.4. apakšpunktu), aplastiska anēmija, pancitopēnija, agranulocitose, smaga trombocitopēnija, iegūta A hemofīlija, granulocitopēnija, anēmija
Sirds funkcijas traucējumi				<i>Kounis</i> sindroms (vazospastiska alergiska stenokardija/alergisks miokarda infarkts) saistībā ar paaugstinātas jutības reakciju pret klopidogrelu*
Imūnās sistēmas traucējumi				Seruma slimība, anafilaktoīdas reakcijas, krusteniska zāļu paaugstinātas

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti, nav zināmi*
				jūtības reakcija pret tiēnpiridīniem (piemēram, tiklopidīnu, prazugrelu) (skatīt 4.4. apakšpunktu)*, insulīna autoimūnais sindroms, kas var izraisīt smagu hipoglikēmiju, īpaši pacientiem ar HLA DRA4 apakštipu (biežāk sastopams japāņu populācijā)*
Psihiskie traucējumi				Halucinācijas, apjukums
Nervu sistēmas traucējumi		Intrakraniāla asiņošana (ziņots par dažiem gadījumiem ar letālu iznākumu), galvassāpes, parestēzija, reibonis		Garšas sajūtu traucējumi, ageizija
Acu slimības		Asiņošana acīs (konjunktivālā, intraokulārā, asiņošana tīklenē)		
Ausu un labirinta bojājumi			Vertigo	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hematoma			Smaga asiņošana, operācijas brūces asiņošana, vaskulīts, hipotensija
Respiratorās, krūšu kuryja un videnes slimības	Deguna asiņošana			Elpceļu asiņošana (asiņu spļaušana, plaušu asiņošana), bronhu spazmas, intersticiāls pneimonīts, eozinofilā pneimonija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana, caureja, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi	Kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla, gastrīts, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, flatulence	Retroperitoneāla asiņošana	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana ar letālu iznākumu, pankreatīts, kolīts (ieskaitot čūlaino vai limfocītisko kolītu), stomatīts
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi				Akūta aknu mazspēja, novirzes aknu funkcionālajos testos

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti, nav zināmi*
Ādas un zemādas audu bojājumi	Zilumi	Izsitumi, nieze, asinsizplūdumi ādā (purpura)		Bulozs dermatīts (toksiska epidermāla nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, <i>erythema multiforme</i>), akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AĢEP), angioneirotiska tūska, zāļu izraisīts paaugstinātas jutības sindroms, zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS - <i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i>), eritematozi vai eksfoliatīvi izsitumi, nātrene, ekzēma, <i>lichen planus</i>
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			Ginekomastija	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				Skeleta-muskuļu sistēmas asiņošana (hemartroze), artrīts, artralģija, mialģija
Nieru un urīnceļu traucējumi		Hematūrija		Glomerulonefrīts, palielināts kreatinīna līmenis asinīs
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Asiņošana dūriena vietā			Drudzis
Izmeklējumi		Pagarināts asiņošanas laiks, samazināts neitrofilu skaits, samazināts trombocītu skaits		

* Informācija attiecas uz klopidogrelu ar biežumu „nav zināmi”.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

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 funkcija atjaunojas atbilstoši trombocītu atjaunošanās ātrumam. Trombocītu agregāciju, ko izraisa 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.

Farmakodinamiskā iedarbība

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 koncentrācijā vidējais inhibīcijas līmenis, kas novērots lietojot 75 mg dienā, bija 40-60%. Trombocītu agregācija un asinstecees laiks pakāpeniski atjaunojās sākotnējā līmenī, parasti 5 dienu laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klopidogrela drošība un efektivitāte vērtēta 7 dubultmaskētos pētījumos ar vairāk nekā 100 000 pacientiem: *CAPRIE* pētījumā klopidogrels salīdzināts ar ASS un *CURE*, *CLARITY* un *COMMIT*, *CHANCE*, *POINT* un *ACTIVE-A* pētījumos klopidogrels salīdzināts ar placebo, zāles lietojot gan kombinācijā ar ASS, gan citu standartterapiju.

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

CAPRIE pētījumā bija iekļauti 19 185 pacienti ar aterotrombozi, kas izpaudās ar nesenu miokarda infarktu (<35 dienas), nesenu išēmisku insultu (7 dienas-6 mēneši) vai apstiprinātu perifērisko artēriju slimību (PAS). Pacienti randomizēti 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 notikumus novēroja klopidogrela grupā un 1020 notikumus – ASS grupā

(relatīvā riska mazināšanās (RRM) 8,7%, [95% TI: 0,2-16,4]; $p=0,045$), kas nozīmē, ka uz katriem 1000 pacientiem, kas tiek ārstēti 2 gadus, papildus 10 pacientiem [TI: 0-20] tiek novērstas jauns išēmisks notikums. Veicot kopējās mirstības kā sekundārā rezultāta analīzi, nekonstatēja nozīmīgu atšķirību starp klopidogrelu (5,8%) un ASS (6,0%).

Veicot apakšgrupu analīzi pēc slimības (miokarda infarkts, išēmisks insults un PAS), lielāko guvumu (sasniegto statistisko nozīmību $p=0,003$) novēroja pacientiem, kas bija iekļauti pētījumā PAS dēļ (īpaši tiem, kam anamnēzē bija arī miokarda infarkts) (RRM=23,7%; TI: 8,9-36,2), un mazāka (statistiski nenozīmīga atšķirība no ASS) – insulta pacientiem (RRM=7,3%; TI: -5,7-18,7 [$p=0,258$]). Pacientiem, kas bija iesaistīti pētījumā tikai nesena miokarda infarkta dēļ, klopidogrels bija skaitliski vājāks, bet nebija statistiski nozīmīgas atšķirības no ASS (RRM = -4,0%; TI: -22,5-11,7 [$p=0,639$]). Turklāt veicot apakšgrupu analīzi pēc vecuma, konstatēja, ka klopidogrela labvēlīgā ietekme par 75 gadiem vecākiem pacientiem bija mazāka nekā novērots ≤ 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 randomizēti 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 (KAŠ)). Jauni kardiovaskulāri notikumi (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 4.4. apakšpunktu).

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 drošumu 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, bēta 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 drošums 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. Kopumā 99,7% pacientu saņēma fibrinolītiskus līdzekļus (fibrīna specifiskus: 68,7%, nefibrīna specifiskus: 31,1%), 89,5% - heparīnu, 78,7% beta 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.

P2Y₁₂ inhibitoru deeskalācija akūta koronārā sindroma gadījumā

Pāreja no spēcīgāka P2Y₁₂ receptoru inhibitora uz klopidogrelu ar aspirīnu pēc akūtās fāzes akūta koronārā sindroma (AKS) gadījumā ir vērtēta divos randomizētos, pētnieku sponsorētos (PS) pētījumos - TOPIC un TROPICAL-ACS, par kuriem ir pieejami dati par klīnisko iznākumu.

Klīniskais ieguvums no spēcīgākas iedarbības P2Y₁₂ inhibitoru tikagrelora un prazugrela lietošanas to pivotālajos pētījumos ir saistīts ar atkārtotu išēmisku notikumu (tostarp akūtas un subakūtas stenta trombozes (ST), miokarda infarkta (MI) un neatliekamas revaskularizācijas) skaita būtisku samazinājumu. Lai gan ieguvums bija konsekventi vērojams visā pirmajā gadā, izteiktāku atkārtotu išēmisku notikumu samazinājumu pēc AKS novēroja pirmajās dienās pēc ārstēšanas sākšanas. Turpretī *post-hoc* analīzēs tika pierādīts statistiski nozīmīgs asiņošanas riska pieaugums, lietojot spēcīgākas iedarbības P2Y₁₂ inhibitorus, un tas radās galvenokārt uzturošās terapijas fāzē, pēc pirmā mēneša pēc AKS. TOPIC un TROPICAL-ACS plānojums bija veidots tā, lai pētītu, kā mazināt asiņošanas notikumus, vienlaikus saglabājot efektivitāti.

TOPIC (*Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*)

Šajā randomizētajā, nemaskētajā pētījumā tika iekļauti pacienti ar AKS, kuriem bija nepieciešama perkutānā koronārā intervence (PKI). Pacientiem, kuri lietoja aspirīnu un spēcīgākas iedarbības P2Y₁₂ blokatoru un kuriem pēc viena mēneša nebija blakusparādību, tika noteikta pāreja uz fiksētas devas aspirīna un klopidogrela lietošanu (deeskalēta dubulta antiagregantu terapija (*de-escalated dual antiplatelet therapy*, DAPT)) vai iesāktās zāļu terapijas shēmas turpināšana (nemainīta DAPT).

Kopumā analizēja datus par 645 no 646 pacientiem ar miokarda infarktu ar ST segmenta pacēlumu (*ST-elevation-MI*; STEMI) vai miokarda infarktu bez ST segmenta pacēluma (*non-ST-elevation-MI*; NSTEMI), vai nestabilu stenokardiju (deeskalēta DAPT (n = 322); nemainīta DAPT (n = 323)). Pēc viena gada apsekoja 316 pacientus (98,1%) no deeskalētās DAPT grupas un 318 pacientus (98,5%) no nemainītās DAPT grupas. Apsekošanas ilguma mediāna abām grupām bija 359 dienas. Raksturlielumi pētītajā kohortā abās grupās bija līdzīgi.

Primārais kombinētais vērtējamais parametrs, kas ietvēra kardiovaskulāru nāvi, insultu, neatliekamu revaskularizāciju un ≥ 2 . pakāpes asiņošanu pēc BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*) kritērijiem 1 gadu pēc AKS bija radies 43 pacientiem (13,4%) deeskalētās DAPT grupā un 85 pacientiem (26,3%) nemainītās DAPT terapijas grupā ($p < 0,01$). Šo statistiski nozīmīgo atšķirību galvenokārt noteica mazāks asiņošanas gadījumu skaits, savukārt ziņotie išēmiskie vērtējamie parametri neatšķīrās ($p = 0,36$), turpretī ≥ 2 . pakāpes asiņošana pēc BARC kritērijiem deeskalētās DAPT grupā radās retāk (4,0%) nekā nemainītās DAPT terapijas grupā (14,9%, $p < 0,01$). Asiņošanas notikumi, kas tika definēti kā atbilstoši jebkādi BARC pakāpei, radās 30 pacientiem (9,3%) deeskalētās DAPT grupā un 76 pacientiem (23,5%) nemainītās DAPT grupā ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

Šajā randomizētajā, nemaskētajā pētījumā piedalījās 2610 biomarķieru pozitīvi pacienti ar AKS pēc veiksmīgas PKI. Pacientus randomizēja, lai viņi saņemtu vai nu 5 vai 10 mg prazugrela dienā (no 0. līdz 14. dienai) (n = 1306), vai 5 vai 10 mg prazugrela dienā (no 0. līdz 7. dienai), pēc tam terapiju deeskalējot uz 75 mg klopidogrela dienā (no 8. līdz 14. dienai) (n = 1304), ko lietoja kombinācijā ar ASS (< 100 mg dienā). 14. dienā veica trombocītu darbības pārbaudi (TDP). Pacienti, kuri lietoja tikai prazugrelu, turpināja lietot šīs zāles 11,5 mēnešus.

Pacientiem, kuri saņēma deeskalēto terapiju, veica augstas trombocītu reaktivitātes (ATR) pārbaudi. Ja ATR vērtība bija ≥ 46 vienības, terapiju pacientiem eskalēja atpakaļ uz 5 vai 10 mg prazugrela dienā, ko lietoja 11,5 mēnešus; ja ATR vērtība < 46 vienības, pacienti turpināja saņemt 75 mg klopidogrela dienā 11,5 mēnešus. Tādējādi vadītās deeskalācijas grupā bija pacienti, kuri lietoja vai nu prazugrelu (40%), vai klopidogrelu (60%). Visi pacienti turpināja lietot aspirīnu, un viņus novēroja vienu gadu.

Tika sasniegts primārais mērķa kritērijs (kombinēta KV nāves, MI, insulta un ≥ 2 . pakāpes asiņošanas atbilstoši BARC kritērijiem sastopamība 12 mēnešu laikā), pierādot vismaz līdzvērtīgu efektu - atbilstošu notikumu pieredzēja deviņdesmit pieci pacienti (7%) vadītās deeskalācijas grupā un 118 pacienti (9%) kontroles grupā (vismaz līdzvērtīga efekta p vērtība = 0,0004). Vadītā deeskalācija nerādīja palielinātu kopējo išēmisku notikumu risku (2,5% deeskalācijas grupā vs. 3,2% kontroles grupā; vismaz līdzvērtīga efekta p vērtība = 0,0115), nedz arī galvenā sekundārā mērķa kritērija, proti, ≥ 2 . pakāpes asiņošanas pēc BRAC klasifikācijas risku ((5%) deeskalācijas grupā, salīdzinot ar 6% kontroles grupā ($p=0,23$)). Visu asiņošanas notikumu (1. līdz 5. pakāpe pēc BARC klasifikācijas) kopējā sastopamība bija 9% (114 notikumi) vadītās deeskalācijas grupā, salīdzinot ar 11% (137 notikumi) kontroles grupā ($p=0,14$).

Dubulta antiagregantu terapija (DAPT) pacientiem ar akūtu vieglu II vai vidēja vai augsta riska PIL

DAPT ar klopidogrela un ASS kombināciju kā ārstēšanas metode insulta profilaksei pēc akūta viegla II vai vidēja vai augsta riska PIL tika pētīta divos randomizētos, pētnieka sponsorētos pētījumos (PSP) – *CHANCE* un *POINT*, kuros tika iegūti dati par klīnisko drošumu un efektivitātes galarezultātiem.

CHANCE (*Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events*)

Šajā randomizētajā, dubultmaskētajā, daudzcentru, ar placebo kontrolētajā klīniskajā pētījumā piedalījās 5170 ķīnieši ar akūtu PIL (vērtējums *ABCD2* skalā bija ≥ 4) vai akūtu vieglu insultu (vērtējums *NIHSS* bija ≤ 3). Abu grupu pacienti 1. dienā saņēma nemaskētu ASS (devā, kas atbilstoši pētnieka ieskatam bija robežās no 75 līdz 300 mg). Pacienti, kas bija randomizēti klopidogrela un ASS kombinācijas grupā, 1. dienā saņēma klopidogrela piesātinošo 300 mg devu, bet turpmāk – laikā no 2. līdz 90. dienai – to lietoja 75 mg dienas devā, un laikā no 2. līdz 21. dienai šīs grupas pacienti saņēma arī ASS 75 mg dienas devu. Pacienti, kas bija randomizēti ASS grupā, laikā no 1. līdz 90. dienai saņēma klopidogrela placebo versiju, un laikā no 2. līdz 90. dienai – ASS 75 mg dienas devu.

Primārais efektivitātes galarezultāts bija jebkāda jauna (išēmiska vai hemorāģiska) insulta epizode pirmo 90 dienu laikā pēc akūta viegla II vai augsta riska PIL. Šāda epizode bija 212 pacientiem (8,2 %) klopidogrela un ASS kombinācijas grupā un 303 pacientiem (11,7 %) ASS grupā (risku attiecība [*HR*] 0,68; 95 % ticamības intervāls [*TI*]: no 0,57 līdz 0,81; $P < 0,001$). II radās 204 pacientiem (7,9 %) klopidogrela un ASS kombinācijas grupā un 295 pacientiem (11,4 %) ASS grupā (*HR* 0,67; 95 % *TI*: no 0,56 līdz 0,81; $P < 0,001$). Hemorāģisks insults radās 8 pacientiem katrā pētījuma grupā (0,3 % katrā grupā). Vidēji smaga vai smaga asiņošana radās septiņiem pacientiem (0,3 %) klopidogrela un ASS kombinācijas grupā un astoņiem pacientiem (0,3 %) ASS grupā ($P = 0,73$). Jebkādas asiņošanas epizodes biežums bija 2,3 % klopidogrela un ASS kombinācijas grupā un 1,6 % ASS grupā (*HR* 1,41; 95 % *TI*: no 0,95 līdz 2,10; $P = 0,09$).

POINT (*Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke*)

Šajā randomizētajā, dubultmaskētajā, daudzcentru, ar placebo kontrolētajā klīniskajā pētījumā piedalījās 4881 pacients no visas pasaules ar akūtu PIL (vērtējums *ABCD2* skalā ≥ 4) vai vieglu insultu (vērtējums *NIHSS* ≤ 3). Visi pacienti abās grupās laikā no 1. līdz 90. dienai saņēma nemaskētu ASS (50-325 mg devā atbilstoši ārstējošā ārsta ieskatam). Klopidogrela grupā nejaušināti iedalītie pacienti 1. dienā saņēma piesātinošu klopidogrela 600 mg devu, bet laikā no 2. līdz 90. dienai to lietoja 75 mg dienas devā. Placebo grupā nejaušināti iedalītie pacienti laikā no 1. līdz 90. dienai saņēma klopidogrela placebo.

Primārais efektivitātes galarezultāts bija nopietnu išēmisku notikumu kopums (II, MI vai išēmiskas vaskulāras komplikācijas izraisīta nāve) laikā līdz 90. dienai. Šāds galarezultāts iestājās 121 pacientam (5,0 %) klopidogrela un ASS kombinācijas grupā un 160 pacientiem (6,5 %) ASS monoterapijas grupā (*HR* 0,75; 95 % *TI*: no 0,59 līdz 0,95; $P = 0,02$). Sekundārais galarezultāts bija II, un tas radās 112 pacientiem (4,6 %) klopidogrela un ASS kombinācijas grupā un 155 pacientiem (6,3 %) ASS monoterapijas grupā (*HR* 0,72; 95 % *TI*: no 0,56 līdz 0,92; $P = 0,01$). Primārais drošuma galarezultāts bija nopietna asiņošana, un tā radās 23 no 2432 pacientiem (0,9 %), kas lietoja klopidogrela un ASS kombināciju, un 10 no 2449 pacientiem (0,4 %), kas lietoja tikai ASS (*HR* 2,32; 95 % *TI*: no 1,10 līdz 4,87; $P = 0,02$). Neliela asiņošana radās 40 pacientiem (1,6 %) klopidogrela un ASS kombinācijas grupā un 13 pacientiem (0,5 %) ASS monoterapijas grupā (*HR* 3,12; 95 % *TI*: no 1,67 līdz 5,83; $P < 0,001$).

Analīze par komplikāciju dinamiku pētījumos *CHANCE* un *POINT*

DAPT turpināšanai ilgāk par 21 dienu nebija papildu labvēlīgas ietekmes uz efektivitāti. Lai veiktu analīzi par īstermiņa DAPT efektivitāti dinamikā, tika izpētīts nopietnu išēmisku notikumu un nopietnas asiņošanas gadījumu sadalījums laika gaitā atkarībā no terapijas grupas.

1. tabula. Nopietnu išēmisku notikumu un nopietnas asiņošanas epizožu sadalījums laika gaitā atkarībā no terapijas grupas pētījumos CHANCE un POINT

Galarezultāti pētījumos CHANCE un POINT	Terapijas grupa	Notikumu skaits			
		Kopā	1. nedēļā	2. nedēļā	3. nedēļā
Nopietns išēmisks notikums	ASS (n=5035)	458	330	36	21
	CLP+ASA (n=5016)	328	217	30	14
	Atšķirība starp grupām	130	113	6	7
Nopietna asiņošana	ASS (n=5035)	18	4	2	1
	CLP+ASS (n=5016)	30	10	4	2
	Atšķirība starp grupām	-12	-6	-2	-1

Priekškambaru mirgošana

Pētījumos ACTIVE-W un ACTIVE-A, kas bija atsevišķi pētījumi ACTIVE programmas ietvaros, tika iekļauti pacienti ar priekškambaru mirgošanu (PM) un vismaz vienu asinsvadu patoloģiju riska faktoru. Pamatojoties uz iekļaušanas kritērijiem, ārsti pacientus pētījumā ACTIVE-W iekļāva tad, ja viņi bija kandidāti ārstēšanai ar K vitamīna antagonistiem (KVA) (piemēram, varfarīnu). Pētījumā ACTIVE-A tika iekļauti pacienti, kurus ar KVA nebija iespējams ārstēt tādēļ, ka viņi vai nu nespēja vai nevēlējās saņemt šāda veida ārstēšanu.

Pētījumā ACTIVE-W tika pierādīts, ka ārstēšana ar antikoagulantiem – K vitamīna antagonistiem ir efektīvāka par ārstēšanu ar klopidogrelu un ASS.

Pētījums ACTIVE-A (n = 7554) bija daudzcentru randomizēts dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts pētījums, kura laikā klopidogrels pa 75 mg dienā + ASS (n = 3772) tika salīdzināts ar placebo + ASS (n = 3782). Ieteiktā ASS deva bija 75 - 100 mg dienā. Pacientu ārstēšanas ilgums bija līdz 5 gadiem.

Programmas ACTIVE ietvaros randomizētajiem pacientiem bija dokumentēta PM, t. i., vai nu pastāvīga PM vai arī vismaz divi intermitējošas PM gadījumi pēdējo sešu mēnešu laikā, turklāt viņiem bija vismaz viens no turpmāk minētajiem riska faktoriem: vecums ≥ 75 gadi vai 55 - 74 gadu vecums kopā ar cukura diabētu, kura dēļ nepieciešama ārstēšana ar zālēm, dokumentēts agrāk bijis MI vai dokumentēta koronāro artēriju slimība; veikta sistēmiskas hipertensijas ārstēšana; agrāk bijis insults, pārejoša išēmijas lēkme (PIL) vai sistēmiska ne-CNS embolija; kreisā kambara disfunkcija ar kreisā kambara izviedes frakciju $< 45\%$; vai dokumentēta perifēro asinsvadu slimība. Vidējais pēc CHADS₂ iegūto vērtējumpunktu skaits bija 2,0 (robežās no 0 līdz 6).

Galvenie pacientu izslēgšanas kritēriji bija dokumentēta peptiskas čūlas slimība iepriekšējo 6 mēnešu laikā, agrāk bijusi intracerebrāla asiņošana, nozīmīga trombocitopēnija (trombocītu skaits $< 50 \times 10^9/l$), nepieciešamība lietot klopidogrelu vai perorālos antikoagulantus (PAK) vai kādas no šīm divām vielām nepanesība.

Septiņdesmit trīs procenti (73%) pētījumā ACTIVE-A iekļauto pacientu ārsta vērtējuma, nespējas ievērot INR (starptautiskās normalizētās attiecības) kontroles prasības, kritienu vai galvas traumu tendences, kā arī specifiska asiņošanas riska dēļ nevarēja saņemt ārstēšanu ar KVA. 26% pacientu gadījumā ārsta lēmuma pamatā bija pacienta nevēlēšanās lietot KVA.

Pacientu populācija bija 41,8% sievietes. Vidējais vecums bija 71 gads, bet 41,6% pacientu vecums bija ≥ 75 gadi. Pavisam 23,0% pacientu saņēma līdzekļus pret aritmiju, 52,1% pacientu saņēma bēta blokatorus, 54,6% pacientu saņēma AKE inhibitorus, bet 25,4% pacientu saņēma statīnus.

Pacientu, kas sasniedza primāro rezultātu (laiks līdz pirmajam insultam, MI, sistēmiskai ne-CNS embolijai vai asinsvadu patoloģiju izraisītai nāvei), skaits bija 832 (22,1%) ar klopidogrelu + ASS ārstētajā grupā un 924 (24,4%) placebo + ASS grupā (relatīvais risks samazinājums 11,1%; 95% TI 2,4% līdz 19,1%; $p = 0,013$), galvenokārt tādēļ, ka ievērojami samazinājās insultu sastopamība. Insults bija 296 (7,8%) pacientiem, kas saņēma klopidogrelu + ASS, un 408 (10,8%) pacientiem, kas saņēma placebo + ASS (relatīvais risks samazinājums 28,4%; 95% TI 16,8% līdz 38,3%; $p = 0,00001$).

Pediātriskā populācija

Devu palielināšanas pētījumā (PICOLO) ar 86 jaundzimušajiem vai zīdaiņiem līdz 24 mēnešu vecumam, kuriem bija trombozes risks, klopidogrels tika vērtēts, lietojot secīgas 0,01, 0,1 un 0,2 mg/kg lielas devas jaundzimušajiem un zīdaiņiem un 0,15 mg/kg lielas devas tikai jaundzimušajiem. Lietojot 0,2 mg/kg lielu devu, vidējā sasniegtā procentuālā inhibīcija bija 49,3% (5 μ mol ADF izraisīta trombocītu agregācija), kas līdzīga tai, kāda novērota pieaugušajiem, kuri lieto pa 75 mg klopidogrela dienā.

Randomizēta, dubultmaskēta, paralēlu grupu pētījuma (CLARINET) laikā 906 bērnu vecuma pacienti (jaundzimušie un zīdaiņi) ar cianotisku iedzimtu sirds slimību, kuriem bija izveidots paliatīvs sistēmiski-pulmonāls arteriāls šunts, tika randomizēti 0,2 mg/kg lielu klopidogrela devu ($n = 467$) vai placebo ($n = 439$) saņemšanai kopā ar vienlaicīgu fona terapiju līdz otrās stadijas operācijai. Vidējais laiks starp paliatīvā šunta izveidi un pirmo pētījuma zāļu devas saņemšanu bija 20 dienas. Aptuveni 88 % pacientu vienlaikus saņēma ASS (1 - 23 mg/kg dienā). Nebija būtisku atšķirību starp abām grupām līdz 120 dienu vecumam attiecībā uz primāri salikto rezultātu (nāvi, šunta trombozi vai ar sirdi saistītu intervenci), ko uzskatīja par trombotiska rakstura (89 [19,1%] gadījumi klopidogrela grupā un 90 [20,5%] gadījumi placebo grupā) (skatīt 4.2. apakšpunktu). Gan klopidogrela, gan placebo grupā visbiežāk aprakstītā nevēlamā blakusparādība bija asiņošana, tomēr abās grupās asiņošanas sastopamība nozīmīgi neatšķīrās. Šī pētījuma ilgstošajā drošuma novērojumu periodā 26 pacienti, kuriem viena gada vecumā joprojām bija šunts, klopidogrelu saņēma līdz 18 mēnešu vecumam. Šī pētījuma ilgstošo novērojumu laikā jauni ar drošumu saistīti jautājumi neradās.

Pētījumi CLARINET un PICOLO tika veikti, lietojot atšķaidītu klopidogrela šķīdumu. Salīdzinošā biopieejamības pētījumā ar pieaugušajiem atšķaidītam klopidogrela šķīdumam bija raksturīgs līdzīgs galvenā cirkulējošā (neaktīvā) metabolīta absorbcijas apjoms un nedaudz lielāks absorbcijas ātrums nekā lietojot reģistrētās tabletes.

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

Biotransformācija

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. Aktīvo metabolītu veido pārsvarā CYP2C19, piedaloties arī vairākiem citiem CYP enzīmiem, piemēram, CYP1A2, CYP2B6 un CYP3A4. Aktīvais tiola metabolīts, kas izolēts *in vitro*, ātri un neatgriezeniski saistās pie trombocītu receptoriem, inhibējot trombocītu agregāciju.

Aktīvā metabolīta C_{max} ir divas reizes augstāka pēc vienreizējas klopidogrela piesātinošās devas 300 mg, nekā pēc uzturošās devas 75 mg, kas lietota četras dienas. C_{max} tiek sasniegts apmēram 30 līdz 60 minūtes pēc devas lietošanas.

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 (neaktīva) metabolīta eliminācijas pusperiods bija 8 h pēc vienreizējas un atkārtotas lietošanas.

Farmakoģenētiskā ietekme

CYP2C19 iesaistās aktīvā metabolīta un 2-okso-klopidogrela starpmetabolīta veidošanā. Klopidogrela aktīvā metabolīta farmakokinētiskās īpašības un antitrombotiskā iedarbība, 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 nav funkcionālas. CYP2C19*2 un CYP2C19*3 alēles veido lielāko daļu samazinātas darbības alēļu baltās rases cilvēkiem (85%) un dzeltenās rases cilvēkiem (99%) ar vāju metabolismu. Citas alēles, kas saistītas ar samazinātu metabolismu vai tā trūkumu, ir sastopamas retāk un to starpā ir CYP2C19*4, *5, *6, *7 un *8. Pacientiem, kuriem ir vājš metabolisms, būs divas nefunkcionālas alēles, kā minēts iepriekš. Vāja CYP2C19 metabolisma genotipu publicētais biežums ir apmēram 2% baltās rases pārstāvjiem, 4% melnās rases pārstāvjiem un 14% dzeltenās rases pārstāvjiem. Ir pieejami testi, ar kuru palīdzību var noteikt pacienta CYP2C19 genotipu.

Krustotā pētījumā, kurā piedalījās 40 veseli brīvprātīgie, pa 10 katrā no četrām CYP2C19 metabolisma grupās (ļoti ātrs, ātrs, vidēji ātrs un vājš), tika vērtēta farmakokinētiskā un antitrombotiskā atbildes reakcija, lietojot 200 mg, kuriem sekoja 75 mg/dienā, un 600 mg, kuriem sekoja 150 mg/dienā, katru kopumā 5 dienas (līdzsvara koncentrācija). Cilvēkiem ar ļoti ātru, ātru un vidēji ātru metabolismu netika novērotas ievērojama atšķirības aktīvā metabolīta iedarbībā un vidējā trombocītu agregācijas inhibīcijā (TAI). Cilvēkiem ar vāju metabolismu aktīvā metabolīta iedarbība samazinājās par 63-71%, salīdzinot ar cilvēkiem ar ātru metabolismu. Pēc dozēšanas režīma 300 mg/75 mg cilvēkiem ar vāju metabolismu antitrombotiskā atbildes reakcija samazinājās ar vidējo TAI (5 μ M ADF) 24% (pēc 24 stundām) un 37% (5. dienā), salīdzinot ar TAI 39% (pēc 24 stundām) un 58% (5. dienā) pacientiem ar ātru metabolismu un 37% (pēc 24 stundām) un 60% (5. dienā) pacientiem ar vidēji ātru metabolismu. Cilvēkiem ar vāju metabolismu, lietojot dozēšanas režīmu 600 mg/150 mg, aktīvā metabolīta iedarbība bija lielāka nekā, lietojot dozēšanas režīmu 300 mg/75 mg. Bez tam TAI bija 32% (pēc 24 stundām) un 61% (5. dienā), kas bija lielāka nekā, ja pacienti ar vāju metabolismu lietoja 300 mg/75 mg režīmu, un tā bija līdzīga ar citām CYP2C19 metabolisma grupām, kas lietoja 300 mg/75 mg režīmu. Šai pacientu populācijai klīniskajos pētījumos nav noteikts piemērots dozēšanas režīms.

Saskaņā ar iepriekš minētajiem rezultātiem 6 klīnisko pētījumu metaanalīzē, kuros bija iesaistīti 335 ar klopidogrelu ārstēti pacienti līdzsvara koncentrācijā, konstatēja, ka aktīvā metabolīta iedarbība samazinājās par 28% pacientiem ar vidēji ātru metabolismu un par 72% pacientiem ar vāju metabolismu, bet trombocītu agregācijas inhibīcija (5 μ M ADF) samazinājās ar TAI atšķirību attiecīgi par 5,9% un 21,4%, salīdzinot ar pacientiem ar ātru metabolismu.

CYP2C19 genotipa ietekme uz klīnisko iznākumu pacientiem, kuri tiek ārstēti ar klopidogrelu, nav vērtēta prospektīvos, randomizētos, kontrolētos klīniskajos pētījumos. Taču ir daudzas retrospektīvas analīzes, lai novērtētu šo ietekmi pacientiem, kuri lieto klopidogrelu, par kuriem ir genotipa informācija: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) un ACTIVE-A (n=601), kā arī daudzi publicēti kohorta pētījumi.

TRITON-TIMI 38 un trijos kohorta pētījumos (Collet, Sibbing, Giusti) kombinētā pacientu grupā ar vidēji ātru vai lēnu metabolismu biežāk novēroja kardiovaskulāros notikumus (nāvi, miokarda infarktu un insultu) vai stenta trombozi, salīdzinot ar pacientiem ar ātru metabolismu.

CHARISMA un vienā kohorta pētījumā (Simon) palielinātu notikumu skaitu novēroja tikai pacientiem ar vāju metabolismu, salīdzinot ar pacientiem ar ātru metabolismu.

CURE, CLARITY, ACTIVE-A un vienā no kohorta pētījumiem (Trenk) palielināts notikumu skaits saistībā ar metabolisma ātrumu netika novērots.

Neviena no šīm analīzēm nebija pietiekama plaša, lai novērtētu iznākuma atšķirību pacientiem ar vāju metabolismu.

Īpašas pacientu grupas

Klopidogrela aktīvā metabolīta farmakokinētika šīm īpašām pacientu 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, lai gan asināšanas 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 izraisītas trombocītu agregācijas inhibīcija bija līdzīga veselīgiem cilvēkiem novērotai. Vidējā asināšanas laika pagarināšanās arī bija līdzīga abās grupās.

Rase

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos 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.

Tika ziņots arī par sliktu kuņģa panesamību (gastrīts, kuņģa erozijas un/vai vemšana), kas bija žurkām un paviāniem pēc klopidogrela ļoti lielu devu lietošanas

Lietojot 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 kancerogēnai iedarbībai.

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
Hidroksipropilceluloze (E463)
Krospovidons (A tipa)
Hidrogenēta augu eļļa
Nātrija laurilsulfāts

Tabletes apvalks:

Laktozes monohidrāts
Hīpromelloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols 4000
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Indigokarmīna alumīnija laka (E132)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šin zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija-alumīnija atplēšami dozējamu vienību blisteri, alumīnija-alumīnija dozējamu vienību blisteri un ABPE pudeles ar polipropilēna aizdari vai bērniem neatveramu polipropilēna aizdari un silikagela sausinātāju.

Atplēšami perforēti blisteri satur 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 vai 100x1 apvalkotās tabletes.

Perforēti blisteri satur 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 vai 100x1 apvalkotās tabletes.

Pudeles satur 30 vai 100 apvalkotās tabletes.

Alumīnija-alumīnija perforētu blisteru kalendāriepakojums satur 28x1 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/540/001	Kastīte ar 14x1 apvalkotām tabletēm atplēšamā dozējumu vienību alumīnija-alumīnija blisterī
EU/1/09/540/002	Kastīte ar 28x1 apvalkotām tabletēm atplēšamā dozējumu vienību alumīnija-alumīnija blisterī
EU/1/09/540/003	Kastīte ar 30x1 apvalkotām tabletēm atplēšamā dozējumu vienību alumīnija-alumīnija blisterī
EU/1/09/540/004	Kastīte ar 50x1 apvalkotām tabletēm atplēšamā dozējumu vienību alumīnija-alumīnija blisterī
EU/1/09/540/005	Kastīte ar 84x1 apvalkotām tabletēm atplēšamā dozējumu vienību alumīnija-alumīnija blisterī
EU/1/09/540/006	Kastīte ar 90x1 apvalkotām tabletēm atplēšamā dozējumu vienību alumīnija-alumīnija blisterī
EU/1/09/540/007	Kastīte ar 100x1 apvalkotām tabletēm atplēšamā dozējumu vienību alumīnija-alumīnija blisterī
EU/1/09/540/008	APBE pudeles ar 30 apvalkotām tabletēm
EU/1/09/540/009	APBE pudeles ar 100 apvalkotām tabletēm
EU/1/09/540/010	Kastīte ar 14x1 apvalkotām tabletēm dozējumu vienību alumīnija-alumīnija blisterī
EU/1/09/540/011	Kastīte ar 28x1 apvalkotām tabletēm dozējumu vienību alumīnija-alumīnija blisterī
EU/1/09/540/012	Kastīte ar 30x1 apvalkotām tabletēm dozējumu vienību alumīnija-alumīnija blisterī
EU/1/09/540/013	Kastīte ar 50x1 apvalkotām tabletēm dozējumu vienību alumīnija-alumīnija blisterī
EU/1/09/540/014	Kastīte ar 84x1 apvalkotām tabletēm dozējumu vienību alumīnija-alumīnija blisterī
EU/1/09/540/015	Kastīte ar 90x1 apvalkotām tabletēm dozējumu vienību alumīnija-alumīnija blisterī
EU/1/09/540/016	Kastīte ar 100x1 apvalkotām tabletēm dozējumu vienību alumīnija-alumīnija blisterī
EU/1/09/540/017	Kalendāriepakojuma kastīte ar 28x1 apvalkotām tabletēm dozējumu vienību alumīnija-alumīnija blisterī

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 28. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014.16. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

<{GGGG. gada DD. mēnesis}>

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Vācija

Balkanpharma Dupnitsa AD
3 Samokovsko Shosse Str.,
Dupnitsa 2600,
Bulgārija

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kārbīņa

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel Teva 75 mg apvalkotās tabletes
clopidogrelum

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

Katra tablete satur 75 mg klopidogrela (hidrogēnsulfāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

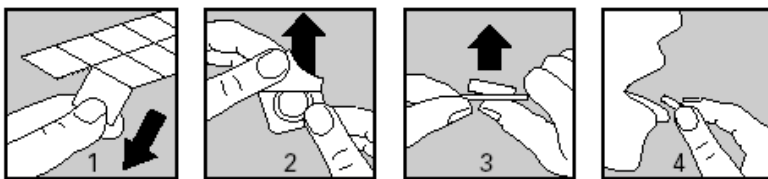
Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.



1. Uzmanīgi noplēšot pa caurumojuuma vietu atdalieliet vienu atsevišķu blistera iedaļu.
2. Rūpīgi noņemiet pārklājošo papīra kārtu.
3. Izspiediet tableti cauri atklātajai folijai.
4. Ielieciet tableti mutē un norijiet to ar ūdeni vai citu šķidrumu.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA HaarlemNīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/540/001	14x1 apvalkotās tabletes
EU/1/09/540/002	28x1 apvalkotās tabletes
EU/1/09/540/003	30x1 apvalkotās tabletes
EU/1/09/540/004	50x1 apvalkotās tabletes
EU/1/09/540/005	84x1 apvalkotās tabletes
EU/1/09/540/006	90x1 apvalkotās tabletes
EU/1/09/540/007	100x1 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

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

Clopidogrel Teva 75 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteris (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 vai 100x1 apvalkotās tabletes)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel Teva 75 mg apvalkotās tabletes
clopidogrelum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Teva B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kārbīņa

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel Teva 75 mg apvalkotās tabletes
clopidogrelum

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

Katra tablete satur 75 mg klopidogrela (hidrogēnsulfāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA HaarlemNīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/540/010	14x1 apvalkotās tabletes
EU/1/09/540/011	28x1 apvalkotās tabletes
EU/1/09/540/012	30x1 apvalkotās tabletes
EU/1/09/540/013	50x1 apvalkotās tabletes
EU/1/09/540/014	84x1 apvalkotās tabletes
EU/1/09/540/015	90x1 apvalkotās tabletes
EU/1/09/540/016	100x1 apvalkotās tabletes
EU/1/09/540/017	28x1 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Clopidogrel Teva 75 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteris (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 vai 100x1 apvalkotās tabletes)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel Teva 75 mg apvalkotās tabletes
clopidogrelum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Teva B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Kalendāriepakojuma blisteris

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel Teva 75 mg apvalkotās tabletes
clopidogrelum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Teva B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Kalendārās dienas

P.

O.

T.

C.

Pk.

S.

Sv.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**Kartona kārbīņa****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Clopidogrel Teva 75 mg apvalkotās tabletes
clopidogrelum

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

Katra tablete satur 75 mg klopidogrela (hidrogēnsulfāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA HaarlemNīderlande

12. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/540/008 30 apvalkotās tabletes
EU/1/09/540/009 100 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

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

Clopidogrel Teva 75 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pudeles etiķete (30 vai 100 apvalkotās tabletes)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Clopidogrel Teva 75 mg apvalkotās tabletes
clopidogrelum

iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

30 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Clopidogrel Teva 75 mg apvalkotās tabletes clopidogrelum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, arī tādas, kas nav minētas šajā instrukcijā, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Clopidogrel Teva un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Clopidogrel Teva lietošanas
3. Kā lietot Clopidogrel Teva
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Clopidogrel Teva
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Clopidogrel Teva un kādam nolūkam to lieto

Clopidogrels (Clopidogrel Teva aktīvā viela) pieder zāļu grupai, ko sauc par antitrombocitāriem līdzekļiem. Trombocīti ir ļoti mazi asins formelementi, kas salīp kopā asinsreces procesā. Novēršot šo salīpšanu, antitrombocitārie līdzekļi mazina asins recekļa veidošanās iespēju (procesu, ko sauc par trombozi).

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

Jums ir izrakstīts Clopidogrel Teva, lai palīdzētu novērst asins recekļu veidošanos un mazinātu šo smago traucējumu risku, jo

- Jums ir slimība, kuras gadījumā artērijās 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, iespējams, ir jālieto arī acetilsalicilskābe (viela, kas ir daudzu sāpju un drudzi mazinošu zāļu sastāvā, to lieto arī asins recēšanas novēršanai).
- Jums ir bijuši insulta simptomi, kas ļoti ātri izzuduši (to sauc arī par pārejošu išēmijas lēkmi), vai viegls išēmisks insults. Iespējams, ka jau pirmo 24 stundu laikā pēc šo traucējumu sākuma ārsts ir sācis Jūsu ārstēšanu ar acetilsalicilskābi.
- Jums ir neregulāra sirdsdarbība vai stāvoklis, ko sauc par „priekškambaru mirgošanu”, un Jūs nevarat lietot zāles, ko sauc par „perorālajiem antikoagulantiem” (K vitamīna antagonistiem), kas nepieļauj jaunu asins recekļu veidošanos un esošo asins recekļu palielināšanos. Jums ir teikts, ka šī stāvokļa ārstēšanai „perorālie antikoagulanti” ir daudz efektīvāki par acetilsalicilskābi vai kombinētu Clopidogrel Teva un acetilsalicilskābes lietošanu. Jūsu ārstam Clopidogrel Teva plus acetilsalicilskābe jānozīmē, ja Jūs nevarat lietot „perorālos antikoagulantus” un neesat pakļauts masīvas asiņošanas riskam.

2. Kas jāzina pirms Clopidogrel Teva lietošanas

Nelietojiet Clopidogrel Teva šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret klopidogrelu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir kāds stāvoklis, kas pašreiz izraisa asiņošanu, piemēram, kuņģa čūla.
- Ja Jums ir smaga aknu slimība.

Ja Jūs domājat, ka kaut kas no minētā attiecas uz Jums, vai Jūs neesat pārliecināts, jautājiet savam ārstam, pirms lietot Clopidogrel Teva.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Clopidogrel Teva lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Jums ir palielināts asiņošanas risks, piemēram:

- ja Jums ir asiņošanas risks:
 - slimība, kas Jums rada iekšējas asiņošanas risku (piemēram, kuņģa čūla);
 - asins slimība, kas rada iekšējas asiņošanas iespēju (audu, orgānu vai locītavu asiņošana);
 - nesen bijusi nopietna trauma;
 - nesen veikta operācija (tostarp stomatoloģiska);
 - plānota operācija (tostarp stomatoloģiska) turpmāko 7 dienu laikā;
- Jums ir bijis trombs kādā no smadzeņu artērijām (insults) un tas noticis pēdējās septiņās dienās;
- Jums ir nieru vai aknu slimība;
- Ja Jums kādreiz ir bijusi alerģija vai reakcija pret jebkādam zālēm, ko lietojāt savas slimības ārstēšanai.
- Ja Jums iepriekš ir bijusi netraumatiskas izcelsmes asiņošana galvas smadzenēs.

Laikā, kad Jūs lietojat Clopidogrel Teva:

- Jums jāpastāsta savam ārstam, ja tiek plānota ķirurģiska operācija (arī zobu).
- Jums arī nekavējoties jāpastāsta ārstam, ja Jums attīstās medicīnisks stāvoklis (ko sauc arī par trombotisku trombocitopēnisku purpuru jeb TTP) ar drudzi un asinsizplūdumiem zem ādas, kas var būt sīku sarkanu punktu veidā, kopā ar neizskaidrojami stipru nogurumu, apjukumu, dzeltenu ādu vai acīm (dzelte) (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).
- Ja Jūs sev iegriezāt vai savainojat sevi, asiņošana var turpināties ilgāk nekā parasti. Tas ir saistīts ar veidu, kādā iedarbojas zāles, jo tās pasargā no asins recekļu veidošanās. Tas parasti nav bīstami mazām brūcēm un ievainojumiem (piemēram, iegriezot skujoties). Tomēr, ja esat noraizējies par asiņošanu, Jums nekavējoties jāvērsas pie sava ārsta (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).
- Ārsts var Jums nozīmēt asins analīzes.

Bērni un pusaudži

Nelietojiet šīs zāles bērniem, jo viņiem tās nedarbojas.

Citas zāles un Clopidogrel Teva

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Dažas citas zāles var ietekmēt Clopidogrel Teva lietošanu vai otrādi.

Jums noteikti jāpasaka ārstam, ja Jūs lietojat

- zāles, kas var Jums palielināt asiņošanas risku, piemēram:
 - iekšķīgi lietojamus antikoagulantus – zāles, ko lieto asins recēšanas samazināšanai,
 - nesteroīdu pretiekaisuma līdzekli, ko parasti izmanto ar sāpēm un/vai iekaisumu noritošu muskuļu vai locītavu slimību ārstēšanai,
 - heparīnu vai citas injicējamas zāles, ko lieto asins recēšanas mazināšanai,
 - tiklopidīnu, citus antitrombocitāros līdzekļus,
 - selektīvos serotonīna atpakaļsaistes inhibitorus (piemēram, bet ne tikai fluoksetīnu vai fluvoksamīnu) – zāles ko parasti lieto depresijas ārstēšanai,
 - rifampicīnu (lieto smagu infekciju ārstēšanai),

- omeprazolu vai esomeprazolu – zāles gremošanas traucējumu ārstēšanai,
- flukonazolu vai vorikonazolu – zāles sēnīšu slimību ārstēšanai,
- efavirenzu vai citas pretretrovīrusu zāles (lieto HIV infekcijas ārstēšanai),
- karbamazepīnu – zāles dažu epilepsiju veidu ārstēšanai,
- moklobemīdu – zāles depresijas ārstēšanai,
- repaglinīdu – zāles diabēta ārstēšanai,
- paklitakselu – zāles vēža ārstēšanai,
- opioīdus: ārstēšanas ar klopidogrelu laikā informējiet ārstu pirms Jums tiek nozīmēti jebkādi opioīdi (lieto stipru sāpju ārstēšanai),
- rosuvastatīnu (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai).

Ja Jums ir bijušas stipras sāpes krūtīs (nestabila stenokardija vai sirdslēkme), pārejoša išēmijas lēkme vai viegls išēmisks insults, Jums var parakstīt Clopidogrel Teva kombinācijā ar acetilsalicilskābi - vielu, kas ir daudzu sāpes 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 Teva kopā ar uzturu un dzērienu

Clopidogrel Teva var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecības laikā šīs zāles nav ieteicams lietot.

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ja Clopidogrel Teva lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, jo klopidogrela lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama.

Šo zāļu lietošanas laikā Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Clopidogrel Teva ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un izmantot mehānismus.

Clopidogrel Teva satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Clopidogrel Teva satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Clopidogrel Teva

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva, arī pacientiem ar stāvokli, ko sauc par priekškambaru mirgošanu (neregulāra sirdsdarbība), ir viena 75 mg Clopidogrel Teva tablete dienā, lietojot iekšķīgi ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm un vienā un tai pašā laikā katru dienu.

Ja Jums ir bijušas stipras sāpes krūtīs (nestabila stenokardija vai sirdslēkme), vienreiz ārstēšanas sākumā ārsts var Jums dot 300 mg vai 600 mg Clopidogrel Teva (1 vai 2 tabletes pa 300 mg vai 4 vai

8 tabletes pa 75 mg). Pēc tam ieteiktā deva ir viena 75 mg Clopidogrel Teva tablete dienā, kā norādīts iepriekš.

Ja Jums ir bijuši insulta simptomi, kas ļoti ātri izzuduši (šāda veida traucējumus sauc arī par pārejošu išēmijas lēkmi), vai viegls išēmisks insults, ārstēšanas sākumā ārsts var Jums dot 300 mg Clopidogrel Teva devu (četras 75 mg tabletes). Nākamās 3 nedēļas ieteiktā deva ir viena Clopidogrel Teva 75 mg tablete dienā, kā norādīts iepriekš, kopā ar acetilsalicilskābi. Pēc šī perioda beigām ārsts Jums parakstīs vai nu tikai Clopidogrel Teva, vai tikai acetilsalicilskābi.

Jums jālieto Clopidogrel Teva tik ilgi, kamēr ārsts Jums to paraksta.

Ja esat lietojis Clopidogrel Teva vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Clopidogrel Teva

Ja Jūs aizmirstat lietot Clopidogrel Teva devu, bet atceraties to 12 stundu laikā no parastā tablešu lietošanas laika, lietojiet tableti nekavējoties un nākamo tableti lietojiet parastajā laikā.

Ja atceraties to pēc vairāk nekā 12 stundām, lietojiet tikai nākamo devu parastā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Lietojot Clopidogrel Teva 28 x 1 apvalkotās tabletes kalendāriepakojumā, Jūs varat pārbaudīt, kurā dienā Jūs pēdējo reizi lietojāt tableti, izmantojot uz blistera esošo kalendāru.

Ja pārtraucat lietot Clopidogrel Teva

Nepārtrauciet terapiju pirms to noteicis ārsts. Sazinieties ar ārstu vai farmaceitu pirms pārtraucat zāļu lietošanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas:

- drudzis, infekcijas pazīmes vai galējs nogurums. Tas var notikt pazeminoties dažu asins šūnu skaitam.
- Aknu darbības traucējumu pazīmes, kā, piemēram, dzeltenīga āda un/vai acu baltumi (dzelte), kas var būt saistīta ar asiņošanu, kas rodas zem ādas sarkanu sīku punktu veidā un/vai apjukumu (skatīt 2. punktu „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).
- Mutes pietūkums vai ādas bojājumi, kā, piemēram, izsitumi vai nieze, pūslīši uz ādas. Tās var būt alerģiskas reakcijas pazīmes.

Biežākā blakusparādība, par kuru ziņots, lietojot Clopidogrel Teva, ir asiņošana. Asiņošana var rasties kā kuņģa vai zarnu asiņošana, zilumi, hematoma (neparasta asiņošana vai zilumi zem ādas), deguna asiņošana vai asinis urīnā. Nedaudzos gadījumos ziņots arī par asiņošanu acī, galvā, vēderā, plaušās vai locītavās.

Ja Jums Clopidogrel Teva lietošanas laikā rodas ilgstoša asiņošana

Ja Jūs sagriežaties vai ievainojat sevi, iespējams paies ilgāks laiks, līdz asiņošana apstāsies, nekā parasti. Tas ir saistīts ar zāļu iedarbību, jo tās kavē asins recekļa veidošanos. Par nelieliem iegriezumiem un ievainojumiem (piemēram, iegriezumi skujoties) Jums nevajag uztraukties. Tomēr, ja Jūs uztrauc Jūsu asiņošana, nekavējoties jāsazinās ar savu ārstu (skatīt 2. punktu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Citas blakusparādības ir šādas:

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):
caureja, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi vai grēmas.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):
galvassāpes, kuņģa čūla, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, pārmērīga gāzu veidošanās kuņģī vai zarnās, izsitumi, nieze, reibonis, tirpšana un nejutīgums.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):
vertigo, krūšu palielināšanās vīriešiem.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):
dzelte; stipras sāpes vēderā ar muguras sāpēm vai bez tām; drudzis; apgrūtināta elpošana, dažkārt kopā ar klepu; vispārējas alerģiskas reakcijas (piemēram, vispārēja karstuma sajūta, pēkšņa diskomforta sajūta un ģībonis); mutes pietūkums; bulozi ādas izsitumi; alerģiskas ādas reakcijas; jēlums mutē (stomatīts); asinsspiediena pazemināšanās; apjukums; halucinācijas; locītavu sāpes; muskuļu sāpes; garšas sajūtas pārmaiņas vai garšas sajūtas zudums.

Blakusparādības ar nezināmu biežumu (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem): paaugstinātas jutības reakcijas ar sāpēm krūtīs vai vēderā, noturīgi zema cukura līmeņa asinīs simptomi.

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

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Clopidogrel Teva

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, pudeles vai blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas bojājuma pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Clopidogrel Teva satur

- Aktīvā viela ir klopidogrels (*Clopidogrelum*). Viena apvalkotā tablete satur 75 mg klopidogrela (hidrogēnsulfāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir (skatīt 2. punktā „Clopidogrel Teva satur laktozi” un „Clopidogrel Teva satur nātriju”):
 - Tabletes kodolā: laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, hidroksipropilceluloze (E463), krospovidons (A tipa), hidrogenēta augu eļļa un nātrija laurilsulfāts.

- Tabletes apvalkā: laktozes monohidrāts, hipromelloze (E464), titāna dioksīds (E171), makrogols 4000, sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) un indigokarmīna alumīnija laka (E132).

Clopidogrel Teva ārējais izskats un iepakojums

- Apvalkotās tabletes ir gaiši rozā vai rozā kapsulas formas tabletes. Vienā pusē tabletes marķētas ar numuru „93”. Otrā pusē tabletes marķētas ar numuru „7314”.
- Clopidogrel Teva ir pieejams:
 - Atplēšamos perforētos alumīnija/alumīnija blisteros pa 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 vai 100x1 tabletēm
 - Perforētos alumīnija/alumīnija blisteros pa 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 vai 100x1 tabletēm
 - ABPE pudelēs ar polipropilēna aizdari vai bērniem neatveramu polipropilēna aizdari un silikagēla sausinātāju pa 30 vai 100 tabletēm.
 - Alumīnija/alumīnija perforētu blisteru kalendāriepakojumā pa 28x1 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Lūdzu ievērojiet, ka norādījumi par tabletes izņemšanu no blistera plāksnītes ir sniegti uz atplēšamo blisteru ārējā iepakojuma kastītes.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA HaarlemNīderlande

Ražotājs

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13, 4042 Debrecen
Ungārija

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Vācija

Balkanpharma Dupnitsa AD
3 Samokovsko Shosse Str.,
Dupnitsa 2600,
Bulgārija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Finland Oy
Finnland
Sími: +358 201805900

Italia

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

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

TEVA GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140208

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB

Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Tel: +46 42121100

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}>

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