

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel HEXAL 75 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Palīgvielas: viena apvalkotā tablete satur 3,80 mg hidroģenētas rīcineļļas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

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

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Klopidogrels indicēts pieaugušajiem aterotrombotisku notikumu profilaksei šādos gadījumos:

- Pacientiem pēc pārciesta miokarda infarkta (dažas dienas vai mazāk nekā 35 dienas), išēmiska insulta (7 dienas vai mazāk nekā 6 mēnešus) vai kad ir apstiprināta perifērisko artēriju slimība.
-
- Pacientiem, kam ir akūts koronārs sindroms:
 - Akūts koronārs sindroms bez ST segmenta pacēluma (nestabila stenokardija vai miokarda infarkts bez Q zoba), to vidū pacientiem, kuriem tiek ievietots stents pēc perkutānas koronāras intervences, kombinācijā ar acetilsalicilskābi (ASS).
 - Akūts miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu, kombinācijā ar ASS medikamentozī ārstētiem pacientiem, kam piemērota trombolītiska terapija.

Sīkāku informāciju, lūdzu, skatīt apakšpunktā 5.1.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

- Pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem

Klopidogrelu lieto reizi dienā pa 75 mg.

Pacientiem ar akūtu koronāru sindromu:

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

Ja deva izlaista:

- mazāk nekā 12 stundu laikā pēc parastā laika: pacientiem nekavējoties jāieņem deva un pēc tam nākamā deva jālieto parastajā laikā;
 - pēc vairāk nekā 12 stundām: pacientiem nākamā deva jāieņem parastajā laikā un nav atļauts dubultot devu.
- **Pediatriskā populācija**
Ar efektivitāti saistītu jautājumu dēļ klopidoģrelu nav atļauts lietot bērniem (skatīt apakšpunktu 5.1).
 - **Nieru funkciju traucējumi**
Ir ierobežota terapeitiska pieredze pacientiem ar nieru funkciju traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.4).
 - **Aknu funkciju traucējumi**
Ir ierobežota terapeitiska pieredze pacientiem ar vidēji smagu aknu slimību, kam var būt hemorāģiska diatēze (skatīt apakšpunktu 4.4).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Preparātu var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

4.3 Kontrindikācijas

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

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asiņošana un hematoloģiski traucējumi

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

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

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

Trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP)

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

Nesen pārciests išēmisks insults

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

Citohroms P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakoģenētiskā ietekme: pacientiem, kas ir vāji CYP2C19 metabolizētāji, ieteikto klopidoģrela devu lietošanas laikā veidojas mazāk klopidoģrela aktīvā metabolīta un novēro vājāku ietekmi uz trombocītu funkciju. Ir pieejamas testu metodes pacienta CYP2C19 genotipa noteikšanai.

Tā kā klopidoģrelu par tā aktīvo metabolītu daļēji metabolizē CYP2C19, šī enzīma aktivitāti inhibējošu zāļu lietošana var samazināt klopidoģrela aktīvā metabolīta līmeni. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav skaidra. Piesardzības nolūkā jāatturas vienlaicīgi lietot spēcīgus vai vidēji spēcīgus CYP2C19 inhibitorus (skatīt apakšpunktā 4.5 CYP2C19 inhibitoru sarakstu, skatīt arī apakšpunktu 5.2).

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

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

Palīgvielas

Clopidoģrel HEXAL satur hidroģenētu rīcineļļu, kas var izraisīt gremošanas traucējumus un caureju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Perorāli antikoagulantu: nav ieteicams vienlaikus lietot klopidoģrelu un perorālos antikoagulantus, jo tas var pastiprināt asiņošanu (skatīt apakšpunktu 4.4.). Lai gan pacientiem, kas ilgstoši ārstēti ar varfarīnu, klopidoģrela lietošana pa 75 mg dienā neizmainīja S-varfarīna farmakokinētiku vai starptautisko normalizēto attiecību (INR), vienlaicīga klopidoģrela un varfarīna lietošana neatkarīgi ietekmētas hemostāzes dēļ palielina asiņošanas risku.

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

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

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

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

NPL: ar veselīem brīvprātīgajiem veiktā klīniskā pētījumā vienlaikus klopidoģrela 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 klopidoģrels vienlaikus jālieto uzmanīgi (skatīt apakšpunktu 4.4.).

Citas vienlaikus lietotas zāles:

Tā kā klopidoģrels par tā aktīvo metabolītu tiek metabolizēts daļēji ar CYP2C19 palīdzību, sagaidāms, ka zāles, kas kavē šā enzīma aktivitāti, samazinās klopidoģrela aktīvā metabolīta līmeni. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav skaidra. Piesardzības nolūkā jāatturas vienlaicīgi lietot vidēji spēcīgus vai spēcīgus CYP2C19 (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2).

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

Protonu sūkņa inhibitori (PSI)

80 mg lielu omeprazola devu lietošana vienu reizi dienā vienlaikus ar klopidoģrelu vai ar 12 stundas ilgu starplaiku starp abu zāļu lietošanu par 45% (piesātinošās devas gadījumā) un 40% (balstdevas gadījumā) samazināja aktīvā metabolīta iedarbības intensitāti. Šī samazināšanās bija saistīta ar trombocītu agregācijas inhibīcijas samazināšanos par 39% (piesātinošās devas gadījumā) un 21% (balstdevas gadījumā). Paredzams, ka esomeprazola mijiedarbība ar klopidoģrelu ir līdzīga. Gan novērojot, gan klīniskā pētījumā iegūti pretrunīgi dati par šīs farmakokinētiskās (FK)/farmakodinamiskās (FD) mijiedarbības klīnisko ietekmi uz nozīmīgiem kardiovaskulāriem traucējumiem. Piesardzības nolūkā nedrīkst vienlaicīgi lietot omeprazolu vai esomeprazolu (skatīt apakšpunktu 4.4.).

Lietojot pantoprazolu vai lansoprazolu, metabolīta iedarbības intensitāte samazinās mazāk izteikti. Vienlaikus lietojot pa 80 mg pantoprazola vienu reizi dienā, aktīvā metabolīta koncentrācija plazmā samazinās par 20% (piesātinošās devas gadījumā) un 14% (balstdevas gadījumā). Tas bija saistīts ar vidējās trombocītu agregācijas inhibīcijas samazināšanos par attiecīgi 15% un 11%. Šie rezultāti norāda, ka klopidoģrelu var lietot vienlaikus ar pantoprazolu.

Nav pierādījumu, ka citas zāles, kas samazina kuņģa skābes līmeni, piemēram, H₂ blokatori (izņemot cimetidīnu, kas ir CYP2C19 inhibitors) vai antacīdi līdzekļi, ietekmē klopidoģrela antiagreganta darbību.

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

Lietojot vienlaikus ar klopidoģrelu, digoksīna vai teofilīna farmakokinētika nemainījās. Antacīdi neietekmēja klopidoģrela uzsūkšanās apjomu.

CAPRIE pētījuma dati liecina, ka fenitoīnu un tolbutamīdu, ko metabolizē CYP2C9, var droši lietot vienlaikus ar klopidoģrelu.

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

diurētiskos līdzekļus, beta blokatorus, AKEI, kalcija antagonistus, holesterīna līmeni pazeminošus līdzekļus, koronāros vazodilatatorus, pret diabēta līdzekļus (tostarp insulīnu), pretepilepsijas līdzekļus un GPIIb/IIIa antagonistus, un klīniski nozīmīgu nelabvēlīgu mijiedarbību nekonstatēja.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

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

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

Zīdīšanas periods

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

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem klopīdogrelam nav konstatēta ietekme uz auglību.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8 Nevēlamās blakusparādības

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

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

CAPRIE pētījumā ar klopīdogrelu vai ASS ārstētiem pacientiem kopējā jebkāda veida asiņošanas sastopamība bija 9,3 %. Smagu gadījumu sastopamība klopīdogrela un ASS grupā bija līdzīga.

CURE pētījumā nenovēroja masīvas asiņošanas biežuma palielināšanos, lietojot klopīdogrelu un ASS, 7 dienu laikā pēc koronārās artērijas šuntēšanas operācijas pacientiem, kas pārtrauca terapiju vairāk nekā piecas dienas pirms operācijas. Pacientiem, kas turpināja terapiju piecas dienas pēc šuntēšanas operācijas, traucējuma sastopamības biežums bija 9,6 % klopīdogrela un ASS grupā un 6,3 % placebo un ASS grupā.

CLARITY pētījumā bija vispārēja asiņošanas palielināšanās klopīdogrela un ASS grupā salīdzinājumā ar placebo un ASS grupu. Masīvas asiņošanas biežums bija līdzīgs abās grupās. Tas saskanēja ar datiem pacientu ar noteiktu sākotnējo raksturojumu apakšgrupās un fibrinolītiskās vai heparīna terapijas veidu.

COMMIT pētījumā masīvas necerebrālas asiņošanas vai cerebrālas asiņošanas kopējais biežums bija neliels un līdzīgs abās grupās.

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

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

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

4.9 Pārdozēšana

Klopidogrela pārdozēšana var izraisīt asinsstecēšanas laika pagarināšanos un turpmākas hemorāģiskas komplikācijas. Ja vērojama asiņošana, jāveic atbilstoša ārstēšana.

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

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

Klopidogrels ir pirmszāles, un viens no tā metabolītiem inhibē trombocītu agregāciju. Lai veidotos aktīvais metabolīts, kas inhibē trombocītu agregāciju, klopidogrelu jāmetabolizē CYP450 enzīmiem. Klopidogrela aktīvais metabolīts selektīvi inhibē adenozinādifosfāta (ADF) saistīšanos pie tā trombocītu P2Y₁₂ receptora un tad notiek ADF mediēta glikoproteīna GPIIb/IIIa kompleksa aktivēšana, tādējādi inhibējot trombocītu agregāciju. Neatgriezeniskas saistīšanās dēļ ietekme uz zāļu iedarbībai pakļautiem trombocītiem saglabājas visu to atlikušo dzīves laiku (apmēram 7 – 10 dienas), un normāla trombocītu darbība atjaunojas atbilstoši trombocītu atjaunošanās ātrumam. Trombocītu agregāciju, ko ierosina citi induktori nevis ADF, arī inhibē trombocītu aktivēšanas palielināšanas bloķēšana, atbrīvojoties ADF.

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

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

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

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

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

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

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

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

Akūts koronārs sindroms

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

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

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

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

Pacientu skaits, kam radās ko–primārais rezultāts (KV nāve, MI, insults vai rezistenta išēmija), bija 1 035 (16,5 %) klopidoģrela grupā un 1 187 (18,8 %) placebo grupā, klopidoģrela 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 %) klopidoģrela grupā un 363 (5,8 %) placebo grupā]. Nenovēroja ietekmi uz atkārtotas hospitalizācijas biežumu nestabīlas stenokardijas dēļ.

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

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

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

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

Piecpadsmit procenti (15 %) pacientu klopidoģrela 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 klopidoģrelam (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 klopidoģrelu (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.

Pediatriskā 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 Plavix 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%] gadījumu placebo grupā) (skatīt apakšpunktu 4.2). Gan klopidogrela, gan placebo grupā visbiežāk aprakstītā nevēlamā blakusparādība bija asiņošana, tomēr abās grupās asiņošanas sastopamība nozīmīgi neatšķīrās. Šī pētījuma ilgstošajā drošības novērojumu periodā 26 pacienti, kuriem viena gada vecumā joprojām bija šunts, klopidogrelu saņēma līdz 18 mēnešu vecumam. Šī pētījuma ilgstošo novērojumu laikā jauni ar drošību 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 (neaktīvs) metabolīts atgriezeniski saistās ar cilvēka plazmas olbaltumiem (attiecīgi 98% un 94%). *In vitro* saistīšanās nav piesātināma plašā koncentrācijas diapazonā.

Metabolisms

Klopidogrels tiek plaši metabolizēts aknās. *In vitro* un *in vivo* klopidogrels tiek metabolizēts divos galvenos metabolisma ceļos: vienā darbojas esterāzes un notiek hidrolīze par neaktīvu karboksilskābes atvasinājumu (85% no aprītē esošiem metabolītiem), otrā darbojas daudzi P450 citohromi. Klopidogrels vispirms tiek metabolizēts par 2-okso-klopidogrela starpmetabolītu. Turpmākā 2-okso-klopidogrela starpmetabolīta metabolismā rodas aktīvs metabolīts, klopidogrela tiola atvasinājums. *In vitro* šo metabolisma ceļu nodrošina CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 un CYP2B6. Aktīvais tiola

metabolīts, kas izolēts *in vitro*, ātri un neatgriezeniski saistās pie trombocītu receptoriem, inhibējot trombocītu agregāciju.

Pēc 300 mg lielas piesātinošās klopidoģrela devas lietošanas aktīvā metabolīta C_{max} ir divas reizes augstāka par to, ko novēro pēc četras dienas ilgas 75 mg lielas balstdevas lietošanas. C_{max} iestājas aptuveni 30 - 60 minūtes pēc devas ieņemšanas.

Eliminācija

Pēc iekšķīgas ar ^{14}C iezīmēta klopidoģrela 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 klopidoģrela 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-klopidoģrela starpmetabolīta veidošanā. Klopidoģrela aktīvā metabolīta farmakokinētiskās īpašības un antitrombotiskā darbība, kā noskaidrots *ex vivo* trombocītu agregācijas vērtēšanā, atšķiras atkarībā no CYP2C19 genotipa.

CYP2C19*1 alēle atbilst pilnīgi funkcionējošam metabolismam, kamēr CYP2C19*2 un CYP2C19*3 alēles atbilst nefunkcionējošam metabolismam. Starp visiem baltās rases un 99% aziātu rases vājo metabolizētāju uz CYP2C19*2 un CYP2C19*3 alēles veido lielāko daļu alēļu ar pavājinātu funkciju. Citas alēles, kas saistītas ar vājāku metabolismu vai tā trūkumu, ir sastopamas retāk un ietver CYP2C19*4, *5, *6, *7 un *8. Persona ar vāja metabolizētāja statusu būs raksturīga ar divām iepriekš minētajām nefunkcionējošām alēlēm. Saskaņā ar publicētajiem datiem, vājo CYP2C19 metabolizētāju genotipa sastopamība starp baltās rases pārstāvjiem, melnādainajiem un ķīniešiem ir attiecīgi aptuveni 2%, 4% un 14%. Ir pieejamas testu metodes pacienta CYP2C19 genotipa noteikšanai.

Krustotā pētījumā ar 40 veselīgiem cilvēkiem, no kuriem pa 10 bija no katras no četrām (ultrastraujo, plašo, vidējo un vājo) CYP2C19 metabolizētāju grupas, tika vērtēta farmakokinētika un antiagreganta atbildreakcija, 5 dienas lietojot 300 mg, pēc tam pa 75 mg dienā, vai 600 mg, pēc tam pa 150 mg dienā (līdzsvara koncentrācijas apstākļos). Nozīmīgas aktīvā metabolīta iedarbības intensitātes un vidējās trombocītu agregācijas inhibīcijas (TAI) atšķirības starp ultrastraujajiem, plašajiem un vidējiem metabolizētājiem netika novērotas. Salīdzinot ar plašajiem metabolizētājiem, vājo metabolizētāju organismā aktīvā metabolīta iedarbības intensitāte samazinājās par 63 – 71%. Pēc 300 mg/75 mg devu shēmas lietošanas vājajiem metabolizētājiem antiagregantu atbildreakcija bija vājāka un vidējā TAI (5 μ M ADF) bija 24% (pēc 24 stundām) un 37% (5. dienā), salīdzinot ar 39% (pēc 24 stundām) un 58% (5. dienā) TAI plašajiem metabolizētājiem un 37% (pēc 24 stundām) un 60% (5. dienā) vidējiem metabolizētājiem. Kad vājie metabolizētāji saņēma 600 mg/150 mg shēmu, aktīvā metabolīta iedarbības intensitāte bija lielāka nekā izmantojot 300 mg/75 mg shēmu. Turklāt TAI bija 32% (pēc 24 stundām) un 61% (5. dienā), kas bija izteiktāka nekā vājajiem metabolizētājiem, kas saņēma 300 mg/75 mg shēmu, un bija līdzīga tai, ko novēroja citās CYP2C19 metabolizētāju grupās, kas saņēma 300 mg/75 mg shēmu. Klīnisko rezultātu pētījumu laikā piemērota devu shēma šai pacientu populācijai nav noteikta.

Atbilstoši iepriekš minētajiem rezultātiem, metaanalīzes rezultāti, kas ietver sešus pētījumus par 335 ar klopidoģrelu ārstētiem pacientiem ar stabili aktīvās vielas koncentrāciju organismā, ir pierādījuši, ka salīdzinājumā ar plašajiem metabolizētājiem vidējiem un vājiem metabolizētājiem aktīvā metabolīta iedarbības intensitāte samazinās par attiecīgi 28% un 72%, kamēr trombocītu agregācijas inhibīcija (5 μ M ADF) samazinās ar TAI intensitāti attiecīgi 5,9% un 21,4%.

CYP2C19 genotipa ietekme uz klīniskajiem rezultātiem pacientiem, kas ārstēti ar klopidoģrelu, prospektīvi, randomizēti un kontrolēti nav pētīti. Ir bijušas daudzas retrospektīvas analīzes, tomēr lai vērtētu genotipa ietekmi uz pacientiem, kas ārstēti ar klopidoģrelu, ir veikti šādi pētījumi: 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 grupu pētījumi.

Pētījuma TRITON-TIMI 38 un triju grupu pētījumu (*Collet, Sibbing, Giusti*) apvienotajā pacientu grupā ar vidēju vai vāju metabolizētāju statusu sirds – asinsvadu sistēmas patoloģiju (nāves, miokarda infarktu un insultu) vai stentu trombozes gadījumu sastopamība bija lielāka nekā starp plašajiem metabolizētājiem.

Pētījumā CHARISMA un vienā grupas pētījumā (*Simon*) lielāka gadījumu sastopamība tika novērota tikai starp vājiem metabolizētājiem (salīdzinot ar plašajiem metabolizētājiem).

Pētījumos CURE, CLARITY, ACTIVE-A un vienā grupas pētījumā (*Trenk*) ar metabolizētāju statusu saistīta lielāka gadījumu sastopamība netika novērota.

Lai konstatētu vājo metabolizētāju rezultātu atšķirības, neviena no šīm analīzēm nebija pietiekami plaša.

Īpašas slimnieku grupas

Klopidogrela aktīvā metabolīta farmakokinētika šīm īpašām slimnieku grupām nav zināma.

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

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

Rase

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

5.3 Preklīniskie dati par drošību

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

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

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

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Makrogols 6000

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

A tipa krospovidons

Hidrogenēta rīcineļļa

Apvalks:

Makrogols 6000

Etilceluloze (E462)

Titāna dioksīds (E171)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā blisterī, sargāt no mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

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

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Acino Pharma GmbH

Am Windfeld 35

83714 Miesbach

Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/09/534/001 – 007

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

28.07.2009

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

Zāles vairs nav reģistrētas

PIELIKUMS II

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

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

Ražotājam, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Vācija

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

B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

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

Recepšu zāles.

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

Nav piemērojama.

- **CITI NOSACĪJUMI**

Farmakovigilances sistēma

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, lai pirms zāļu nonākšanas tirgū un zāļu tirdzniecības laikā būtu ieviesta un darbotos farmakovigilances sistēma, kas uzrādīta Reģistrācijas 1.8.1. modulī.

Riska vadības plāns

Nav piemērojams.

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

PSUR

PSUR iesniegšanas laikam jāatbilst atsauces produkta PSUR laikam.

PIELIKUMS III
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav registrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel HEXAL 75 mg apvalkotās tabletes
Klopidogrels (*clopidogrelum*)

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

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

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADIŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā blisterī, sargāt no mitruma.

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

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/09/534/001
EU/1/09/534/002
EU/1/09/534/003
EU/1/09/534/004
EU/1/09/534/005
EU/1/09/534/006
EU/1/09/534/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

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

Clopidogrel HEXAL 75 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel HEXAL 75 mg apvalkotās tabletes
Klopidogrels (*clopidogrelum*)

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Acino Pharma GmbH

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav registrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Clopidogrel HEXAL 75 mg apvalkotās tabletes Klopidogrels (*clopidogrelum*)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. KAS IR CLOPIDOGREL HEXAL UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

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

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

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

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

2. PIRMS CLOPIDOGREL HEXAL LIETOŠANAS

Nelietojiet Clopidogrel HEXAL šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret klopidogrelu vai kādu citu Clopidogrel HEXAL sastāvdaļu.
- Ja Jums ir slimība, kas pašreiz izraisa asiņošanu, piemēram, kuņģa čūla vai asiņošana smadzenēs.
- Ja Jums ir smaga aknu slimība.

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

Īpaša piesardzība, lietojot Clopidogrel HEXAL, nepieciešama šādos gadījumos:

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

- Ja Jums ir asiņošanas risks, piemēram,
 - slimība, kas Jums rada iekšējas asiņošanas risku (piemēram, kuņģa čūla);
 - asins slimība, kas rada iekšējas asiņošanas iespēju (audu, orgānu vai locītvu asiņošana);
 - nesen bijusi nopietna trauma,
 - nesen veikta operācija (tostarp stomatoloģiska),
 - plānota operācija (tostarp stomatoloģiska) turpmāko 7 dienu laikā.
- Ja Jums ir bijis asiņu receklis smadzeņu artērijā (išēmisks insults), kas radies pēdējo septiņu dienu laikā.
- Ja Jums ir nieru vai aknu slimība.

Kamēr lietojat Clopidogrel HEXAL:

- Jums jāpastāsta savam ārstam, ja tiek plānota ķirurģiska operācija (arī zobu).
- Jums arī nekavējoties jāpastāsta ārstam, ja Jums attīstās medicīnisks stāvoklis (ko sauc arī par trombotisku trombocitopēnisku purpuru jeb TTP) ar drudzi un asinsizplūdumiem zem ādas, kas var būt sīku sarkanu punktu veidā, kopā ar neizskaidrojami stipru nogurumu, apjukumu, dzeltenu ādu vai acīm (dzelte) (skatīt apakšpunktu 4 IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS).
- Ja Jūs iegriežat sev vai savainojat sevi, var paiet ilgāks laiks nekā parasti līdz asiņošanas apstājas. Tas ir saistīts ar Jūsu zāļu darbību, jo tās kavē asins recekļa veidošanos. Sīku iegriezumu vai ievainojumu gadījumā, piemēram, iegriežot sev skujoties, tas parasti nav jāņem vērā. Tomēr, ja Jūs uztrauc Jūsu asiņošana, Jums uzreiz jāsazinās ar savu ārstu (skatīt apakšpunktu 4 IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS).
- Jūsu ārsts var Jums veikt asins analīzes.

Bērni un pusaudži

Clopidogrel HEXAL nav paredzēts lietošanai bērniem vai pusaudžiem.

Citu zāļu lietošana

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

Dažas citas zāles var ietekmēt Clopidogrel HEXAL lietošanu vai otrādi.

Jums noteikti jāpasaka ārstam, ja Jūs lietojat

- 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 injicējamās zāles, ko lieto asins recēšanas mazināšanai,
- omeprazolu, esomeprazolu vai cimetidīnu – zāles kuņģa darbības traucējumu ārstēšanai,
- flukonazolu, vorikonazolu, ciprofloksacīnu vai hloramfenikolu – zāles bakteriālas un sēnīšu infekcijas ārstēšanai,
- fluoksetīnu, fluvoksamīnu vai moklobemīdu - zāles depresijas ārstēšanai,
- karbamazepīnu vai okskarbazepīnu – zāles dažu epilepsijas veidu ārstēšanai,
- tiklopidīnu, citus antiagregantus.

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

Clopidogrel HEXAL lietošana kopā ar uzturu

Clopidogrel HEXAL var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Preparātu grūtniecības laikā labāk nelietot.

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

Šo zāļu lietošanas laikā Jums nav atļauts zīdīt bērnu.

Ja Jūs zīdāt bērnu vai plānojat zīdīšanu, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Clopidogrel HEXAL nav raksturīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Svarīga informācija par kādu no Clopidogrel HEXAL sastāvdaļām

Clopidogrel HEXAL satur hidrogenētu rīcinelli, kas var izraisīt kuņģa darbības traucējumus vai caureju.

3. KĀ LIETOT CLOPIDOGREL HEXAL

Vienmēr lietojiet Clopidogrel HEXAL tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

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

Jums jālieto Clopidogrel HEXAL, kamēr ārsts Jums to paraksta.

Ja esat lietojis vairāk Clopidogrel HEXAL nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Clopidogrel HEXAL

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

Ja Jūs pārtraucat lietot Clopidogrel HEXAL

Nepārtrauciet ārstēšanu, ja vien to nav ieteicis ārsts. Pirms zāļu lietošanas pārtraukšanas sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

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

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

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

Turpmāk aprakstīto iespējamo blakusparādību biežums ir noteikts, izmantojot šādu iedalījumu:

- ļoti bieži (skar vairāk nekā 1 lietotāju no 10);
- bieži (skar 1 līdz 10 lietotājus no 100);
- retāk (skar 1 līdz 10 lietotājus no 1000);
- reti (skar 1 līdz 10 lietotājus no 10 000);
- ļoti reti (skar mazāk nekā 1 lietotāju no 10 000);
- nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas

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

Biežākā blakusparādība, par kuru ziņots, lietojot klopidoģrelu, ir asiņošana. Asiņot var kuņģis vai zarnas, var rasties zilumi, hematoma (neparasta asiņošana vai zilumu veidošanās zemādā), deguna asiņošana, asins piejaukums urīnam. Nelielā skaitā gadījumu ziņots par asiņošanu acīs, asiņošanu galvas smadzenēs, plaušās vai locītavās.

Ja Jums Clopidogrel HEXAL lietošanas laikā rodas ilgstoša asiņošana.

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

Citas blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot Clopidogrelu HEXAL:

Biežas blakusparādības:

caureja, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi vai grēmas.

Retākas blakusparādības:

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

Retas blakusparādības:

vertigo.

Ļoti retas blakusparādības:

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

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

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

5. KĀ UZGLABĀT CLOPIDOGREL HEXAL

Uzglabāt oriģinālā blisterī, sargāt no mitruma.

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

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

Nelietojiet Clopidogrel HEXAL, ja ievērojat jebkādas blistera vai apvalkotās tabletes bojājuma pazīmes.

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

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Clopidogrel HEXAL satur

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

Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols:

makrogols 6000

mikrokristāliskā celuloze (E460)

A tipa krospovidons

hidrogenēta rīcinellja

Apvalks:

makrogols 6000

etilceluloze (E462)

titāna dioksīds (E171)

Clopidogrel HEXAL ārējais izskats un iepakojums

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

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Acino Pharma GmbH

Am Windfeld 35

83714 Miesbach

Vācija

Ražotājs

Acino AG

Am Windfeld 35

83714 Miesbach

Vācija

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

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
1800 Vilvoorde
België
Tel: +32 (0)2 722 97 97

Luxembourg/Luxemburg

HEXAL AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: + 49 8024 908 0

България

Representative office Sandoz d.d.
Business Park Sofia, buil. 8B, fl. 6
1766 Sofia
Тел.: + 359 2 970 47 47

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tímár u. 20.
H-1034 Budapest
Tel.: +36 1 430 2890
Email : info.hungary@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Jeseniova 30
13000 Praha 3
Tel: +420 221 421 611
Email: office.cz@sandoz.com

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Marsa HMR 14
Tel: + 356 21220174

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
info.sandoz-dk@sandoz.com

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Tel: +31 36 5241600
Email info.sandoz-nl@sandoz.com

Deutschland

HEXAL AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: + 49 8024 908 0
Email: service@hexal.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal,
Pärnu mnt 105,
EE-11312 Tallinn,
Tel: +372 6652400

Österreich

HEXAL Pharma GmbH
Carlberggasse 44
A-1235 Wien
Tel: + 43 (0)53382000

Ελλάδα

Sambrook Pharmaceutical
4, KAZANTZAKI & AG. PANTELEIMONOS
GR- 13561 AG. ANARGYROI
Τηλ: + 30 210 8323 372

España

Bexal Farmaceutica S.A.
Av/Osa Mayor no 4, Area B
E-28023 Aravaca / Madrid
sandoz.responde@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: +33 1 4964 4800

Ireland

Rowex Ltd.
Newtown
IRL - Bantry Co. Cork
Tel: + 353 27 50077

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmörk
info.sandoz-dk@sandoz.com

Italia

HEXAL S.p.A. c/o Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: + 39-02-96 541

Κύπρος

Panicos Hadjigeorgiou
For P. T. Hadjigeorgiou co ltd
Postal address: P.O. Box 53158-3301 Limassol,
Cyprus
Office address: Yildiz 31-3042 Limassol Cyprus
Τηλ: 00357 25372425
Fax: 00357 25376400
e-mail: hapanicos@cytanet.com.cy

Latvija

Sandoz d.d. Representative Office in Latvia
Meza Str. 4
LV-1048 Riga
Tel: +371 67892006

Polska

Lek Polska Sp.z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL - 02-672 Warszawa
Tel: +48 22 549 15 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Alameda da Beloura
Edifício 1, 2º andar - Escritório 15
2710-693 Sintra
Tel: +351 21 0008781

România

Sandoz Pharma Services S.R.L.
Victoria Business Park
Soseaua Bucuresti-Ploiesti 73-81
Corp 2, etaj 2, Sector 1
Tel: +40 21 4075183

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Tel: +386 1 5802111
info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Galvaniho 15/C
SK-821 04 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Tanska/Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

United Kingdom

United Kingdom
Sandoz Ltd
37 Woolmer Way
Bordon GU35 9QE – UK
Tel: +44 1420 478301
uk.drugsafety@sandoz.com

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d.,
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu Str. 3A
LT-09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636037

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi akceptēta

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

Zāles vairs nav reģistrētas