

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 75 mg klopidoģrela (hidrohlorīda veidā) (*Clopidogrelum*).

Palīgviela:

katra apvalkotā tablete satur 13 mg hidroģenētas rīcineļļas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Rozā, apaļas un nedaudz abpusēji izliektas apvalkotas tabletes.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Klopidoģrels indicēts pieaugušajiem aterotrombotisku notikumu profilaksei šādos gadījumos:

- Pacientiēm 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.
- Pacientiēm, kam ir akūts koronārs sindroms:
 - Akūts koronārs sindroms bez ST segmenta pacēluma (nestabila stenokardija vai miokarda infarkts bez Q zoba), tai skaitā pacientiēm, kuriem tiek ievietots stents pēc perkutānas koronāras intervences, kombinācijā ar acetilsalicilskābi (ASS).
 - Akūts miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu, kombinācijā ar ASS medikamentozi ārstētiēm pacientiēm, kam piemērota trombolītiska terapija.

Sīkāku informāciju skatīt apakšpunktā 5.1.

4.2 Devas un lietošanas veids

- Pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem
Klopidoģrelu lieto reizi dienā pa 75 mg neatkarīgi no ēdienreizēm.

Pacientiēm ar akūtu koronāru sindromu:

- Akūts koronārs sindroms bez ST segmenta pacēluma (nestabila stenokardija vai miokarda infarkts bez Q zoba): ārstēšana ar klopidoģrelu jāsāk, lietojot vienreiz 300 mg piesātinošo devu un pēc tam turpinot lietot 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 apakšpunktu 5.1.).
- Akūts miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu: klopidoģrelu jālieto vienā 75 mg dienas devā, sākot ar 300 mg piesātinošo devu, kopā ar ASS un trombolītiskiem līdzekļiem vai bez tiem. Pacientiēm, kas vecāki par 75 gadiem, klopidoģrela lietošanu jāsāk bez piesātinošās devas. Kombinētu terapiju jāsāk, cik ātri iespējams pēc simptomu parādīšanās un jāturpina vismaz četras nedēļas. Ieguvums pēc klopidoģrela un ASS

kombinācijas četru nedēļu ilgās lietošanas šai indikācijai nav pētīts (skatīt apakšpunktu 5.1).

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

4.3 Kontrindikācijas

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

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asiņošana un hematoloģiski traucējumi

Asiņošanas un hematoloģisku blakusparādību riska dēļ (skat. apakšpunktu 4.8) ieteicama asins ķermenīšu noteikšana un citu nepieciešamu testu veikšana, ņemot vērā gadījumus, kad asiņošanas simptomu nav vai tādi rādās ārstēšanas kursā. Tāpat kā citi 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, 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 plānotā operācija un antitrombocitāra iedarbība īslaicīgi nav vēlama, klopidoģrela lietošana jāpārtrauc 7 dienas pirms operācijas. Pacientam jāinformē ārsts un zobārsts par klopidoģrela lietošanu pirms operācijas plānošanas un pirms jebkuru jaunu zāļu lietošanas. Klopidoģrels pagarina asinesteces 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 stāvoklis, 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 P450C19 (CYP2C19)

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

Tā kā klopidoģrelu par tā aktīvo metabolītu daļēji metabolizē CYP2C19, šī enzīma aktivitāti inhibējošu zāļu lietošana var samazināt klopidoģrela aktīvā metabolīta līmeni un samazināt tā klīnisko efektivitāti. Jāizvairās no zāļu, kas inhibē CYP2C19, vienlaicīgas lietošanas (skatīt apakšpunktā 4.5 CYP2C19 inhibitoru sarakstu, skatīt arī apakšpunktu 5.2).

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 hroniska diatēze. Tādēļ šai pacientu grupai klopidoģrels jālieto uzmanīgi (skatīt apakšpunktu 4.2).

Palīgvielas

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

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

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

Acetilsalicilskābe (ASS): ASS neietekmē klopidoģrela izsaukto ADF inducēto 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 jāpielāgo 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, fibrīna vai nefibrīna specifisku trombolītisku līdzekļu un heparīna vienlaikus lietošanas drošību vērtēja pacientiem ar akūtu miokarda infarktu. Klīniski nozīmīgas asiņošanas sastopamība bija līdzīga tai, kādu novēroja, lietojot trombolītiskus līdzekļus un heparīnu vienlaikus ar ASS (skatīt apakšpunktu 4.8.).

NPL: ar veseliem brīvprātīgajiem veiktā klīniskā pētījumā vienlaikus 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 un klīnisko efektivitāti. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav skaidra. Piesardzības nolūkā nedrīkst vienlaicīgi lietot zāles, kas inhibē 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): krusteniskā klīniskā pētījumā 5 dienas tika lietots klopidoģrels (300 mg piesātinošā devā, pēc tam pa 75 mg dienā) atsevišķi un kopā ar omeprazolu (80 mg vienlaicīgi ar klopidoģrelu). Klopidoģrelu un omeprazolu lietojot vienlaikus, klopidoģrela aktīvā metabolīta iedarbība samazinājās par 45% (1.dienā) un 40% (2.dienā). Klopidoģrelu un omeprazolu lietojot vienlaikus, trombocītu agregācijas vidējā inhibīcija (TAI) ar 5 μ M ADF samazinājās par 39% (24 stundās) un 21% (5.dienā). Citā pētījumā pierādīts, ka klopidoģrela un omeprazola lietošana ar 12 stundu starplaiku nenovērsa mijiedarbību, kas, domājams radās omeprazola inhibējošās ietekmes dēļ uz CYP2C19. Sagaidāms, ka esomeprazolam ir līdzīga mijiedarbība ar klopidoģrelu.

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

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

Citas zāles: lai novērtētu farmakodinamiskas un farmakokinētiskas mijiedarbības iespējamību, veikti vairāki citi klīniskie pētījumi, lietojot vienlaiku 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 esrogēnu.

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

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

Izņemot iepriekš sniegto specifisko informāciju par zāļu mijiedarbību, mijiedarbības pētījumi ar klopidoģrelu un dažām pacientiem ar aterotrombotisku 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, pretdiabēta līdzekļus (tostarp insulīnu), pretepilepsijas līdzekļus un GPIIb/IIIa antagonistus, un klīniski nozīmīgu nelabvēlīgu mijiedarbību nekonstatēja.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

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

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

Nav zināms, vai klopidoģrels izdalās ar mātes pienu cilvēkam. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka klopidoģrels izdalās mātes pienā. Piesardzības nolūkā ārstēšanas laikā ar Clopidogrel Teva Generics B.V. zīdīšanu nedrīkst turpināt.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Klopidoģrels neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Klopidoģrela drošība novērtēta vairāk nekā 42 000 pacientiem, kas piedalījās klīniskos pētījumos, ieskaitot vairāk nekā 9000 pacientu, kas tika ārstēti 1 gadu vai ilgāk. Turpmāk aplūkotas klīniski nozīmīgas blakusparādības, kas novērotas *CAPRIE*, *CURE*, *CLARITY* un *COMMIT* pētījumā. Kopumā 75 mg klopidoģrela 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 pēc reģistrācijas periodā, kura laikā par to ziņots galvenokārt pirmajā ārstēšanas mēnesī.

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

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

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

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

Blakusparādības, kas radās klīniskos pētījumos vai par kurām tika ziņots spontāni, norādītas turpmāk tabulā. To biežums raksturots, izmantojot šādus apzīmējumus: bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$). Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

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

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Trombocitopēnija, leukopēnija, eozinofīlija	Neitropēnija, ieskaitot smagu neitropēniju	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 sajūtu traucējumi
Acu slimības		Asiņošana acīs (konjunktivālā, intraokulārā, asiņošana tīklē)		
Ausu un labirinta bojājumi			Vertigo	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hematoma			Smaga asiņošana, operācijas brūces asiņošana, vaskulīts, hipotensija
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības	Deguna asiņošana			Elpceļu asiņošana (asiņu sļaušana, plaušu asiņošana), bronhu spazmas, intersticiāls pneimonīts
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana, caureja, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi	Kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla, gastrīts, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, meteorisms	Retroperitoneāla asiņošana	Kuņģa-zarnu trakta un retroperitoneāla asiņošana ar letālu iznākumu, pankreatīts, kolīts (ieskaitot čūlaino vai limfocītisko kolītu), stomatīts
Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi				Akūta aknu mazspēja, novirzes aknu funkcionālajos

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

4.9 Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: trombocītu agregācijas inhibitori, izņemot heparīnu, ATĶ kods: 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 izsaukta 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 visums 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 ITT principa, 939 traucējumus novēroja klopidogrela grupā un 1020 traucējumus – ASS grupā (relatīvā riska mazināšanās (RRM) 8,7%, [95% TI: 0,2-16,4]; $p=0,045$), kas nozīmē, ka uz 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=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 klopidoģrela 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%) klopidoģrela grupā un 719 (11,4%) placebo grupā – klopidoģrela grupā relatīvais risks mazinājās par 20% (95% TI 10-28 %; $p=0,00009$) (relatīvā riska mazināšanās 17%, ja pacienti tika ārstēti konservatīvi, 29% – ja tika veikta perkutāna translumināla koronāra angioplastika (PTCA) ar vai bez stenta ievietošanas un 10% – ja tika veikta koronārās artērijas šuntēšana (KAS)). Jauni kardiovaskulāri traucējumi (primārais rezultāts) tika novērsti, relatīvā riska mazināšanās 22% (TI: 8,6, 33,4), 32% (TI: 12,8, 46,4), 4% (TI: -26,9, 26,7), 6% (TI: -33,5, 34,3) un 14% (TI: -31,6, 44,2), attiecīgi 01-1, 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 rezistentā išēmija), bija 1035 (16,5%) klopidoģrela grupā un 1187 (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 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, 2122 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 ko–primāro raksturlielumu (KV nāve, MI, insults vai infarkta 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 3491 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, $n=1752$) 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 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 klopīdogrelu (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.

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

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas un atkārtotas 75 mg dienas devas perorālas lietošanas klopīdogrels uzsūcas ātri. Neizmainīta klopīdogrela 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 klopīdogrela metabolītu izdalīšanos ar urīnu, uzsūkšanās pakāpe ir vismaz 50%.

Izklīde

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

Metabolisms

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

Eliminācija

Pēc iekšķīgas ar ¹⁴C iezīmēta klopīdogrela 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 klopīdogrela eliminācijas pusperiods ir apmēram 6 stundas. Galvenā cirkulējošā (neaktīva) metabolīta eliminācijas pusperiods bija 8 h pēc vienreizējas un atkārtotas lietošanas.

Farmakoģenētiskā ietekme

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

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

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

Saistība starp CYP2C19 genotipu un ārstēšanas ar klopidoģrelu iznākumu tika vērtēta 2 post hoc klīniskā pētījuma analīzēs (CLARITY [n=465] un TRITON-TIMI [N=1 477] apakšpētījumi) un 5 kohortu pētījumos (pavisam n=6489). CLARITY un vienā no kohortu pētījumiem (n=765; *Trenk*) kardiovaskulāru gadījumu biežums nozīmīgi neatšķīrās pēc genotipa. TRITON-TIMI 38 un 3 kohortu pētījumos (n=3516; *Collet, Sibbing, Guisti*) pacientiem ar traucētu vielmaiņu (vidēji izteikta un vāja metabolisma kombinācija) bija lielāks kardiovaskulāru traucējumu (nāve, miokarda infarkts un insults) vai stenta trombozes biežums, salīdzinot ar cilvēkiem, kam ir izteikts metabolisms. Piektajā kohortu pētījumā (n=2208; *Simon*) lielāks traucējumu biežums tika novērots tikai cilvēkiem ar vāju metabolismu.

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

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

Īpašas slimnieku grupas

Klopidoģrela aktīvā metabolīta farmakokinētika šīm īpašām slimnieku grupām nav zināma.

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

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

Rase

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

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Ne-klīniskajos pētījumos ar žurkām un paviāniem biežāk novērotā iedarbība bija aknu pārmaiņas. Tās radās lietojot devas, kas vismaz 25 reizes pārsniedz cilvēkam sasniegto iedarbību, lietojot terapeitisko devu 75 mg dienā, un bija saistītas ar ietekmi uz aknu metabolizējošiem enzīmiem. Cilvēkiem, kas saņēma klopīdogrelu terapeitiskā devā, nenovēroja ietekmi uz aknu metabolizējošiem enzīmiem. Lietojot ļoti lielas devas, žurkām un paviāniem ziņots par kuņģa bojājumiem (gastrīts, kuņģa erozijas un/vai vemšana).

Lietojot klopīdogrelu 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.

Klopīdogrels pārbaudīts vairākos *in vitro* un *in vivo* genotoksicitātes pētījumos un tas nav konstatēta genotoksiska iedarbība.

Konstatēts, ka klopīdogrelam nepiemīt iedarbība uz žurku tēviņu un mātīšu auglību un tas nav teratogēns ne žurkām, ne trušiem. Lietojot žurkām, kas zīda mazuļus, klopīdogrels nedaudz aizkavēja pēcnācēju attīstību. Specifiski ar radioloģiski iezīmētu klopīdogrelu 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:

Celuloze, mikrokristāliska
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Krospovidons (A tips)
Makogols 6 000
Hidrogenēta rīcinellā

Apvalks:

Hidroksiipropilceluloze (E463)
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Talks
Propilēnglikols

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

OPA/Al/PVH-Al blisteri ar 28, 30, 50, 56, 84, 90 un 100 apvalkotām tabletēm vai perforēti vienas devas blisteri ar 28x1, 28x1 (kalendāriepakojums), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 un 100x1 apvalkotām tabletēm kartona kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS NUMURS(I)

9. REGISTRĀCIJAS / PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

PIELIKUMS II

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

A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKI, KURI ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

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

B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

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

Recepšu zāles

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

Nav piemērojams.

- **CITI NOSACĪJUMI**

Farmakovigilances sistēma

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, lai pirms zāļu nonākšanas tirgū un zāļu tirdzniecības laikā būtu ieviesta un darbotos farmakovigilances sistēma, kā tas aprakstīts 8. versijā no 2009.gada novembra, kas uzskaita Reģistrācijas pieteikuma 1.8.1. modulī.

PADZī

Clopidogrel Teva Generics B.V. periodisko drošības ziņojumu iesniegšanas shēmai jāatbilst references produkta Periodiskā atjaunojamo drošības ziņojumu iesniegšanas shēmai.

PIELIKUMS III

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg apvalkotās tabletes
Clopidogrelum

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

Katra tablete satur 75 mg klopidogrela (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī hidroģenētu rīcineļļu.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotas tabletes
28x1 apvalkotās tabletes
30 apvalkotas tabletes
30x1 apvalkotās tabletes
50 apvalkotas tabletes
50x1 apvalkotās tabletes
56 apvalkotas tabletes
56x1 apvalkotas tabletes
84 apvalkotas tabletes
84x1 apvalkotās tabletes
90 apvalkotas tabletes
90x1 apvalkotās tabletes
100 apvalkotas tabletes
100x1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

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

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

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

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**Blister (28, 28x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 56x1, 84, 84x1, 90, 90x1, 100, 100x1 apvalkotās tabletes)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg apvalkotās tabletes
Clopidogrelum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Teva Generics B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**Blisters (28x1 apvalkoto tablešu kalendāriepakojums)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg apvalkotās tabletes
Clopidogrelum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Teva Generics B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITA

P
O
T
C
Pk
S
Sv

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg apvalkotās tabletes Clopidogrelum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, 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 Teva Generics B.V. un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Clopidogrel Teva Generics B.V. lietošanas
3. Kā lietot Clopidogrel Teva Generics B.V.
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Clopidogrel Teva Generics B.V.
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V. UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Clopidogrel Teva Generics B.V. pieder pie zāļu grupas, ko sauc par prettrombocītu līdzekļiem. Trombocīti ir ļoti mazi struktūrelementi asinīs, kas saņem kopā asinsreces procesā. Novēršot šo salipšanu, prettrombocītu līdzekļi mazina asins recekļu veidošanās iespēju (procesu, ko sauc par trombozi).

Clopidogrel Teva Generics B.V. 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 Teva Generics B.V. Jums parakstīts, lai palīdzētu novērst asins recekļu veidošanos un mazinātu šo smago traucējumu risku, jo

- Jums ir slimība, kurai 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 jālieto arī acetilsalicilskābe (viela, kas ir daudzu sāpju un drudzi mazinošu zāļu sastāvā, to lieto arī asins sarecēšanas novēršanai).

2. PIRMS CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V. LIETOŠANAS

NELIETOJIET Clopidogrel Teva Generics B.V. šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret klopidogrelu vai kādu citu Clopidogrel Teva Generics B.V. 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 Teva Generics B.V. lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Īpaša piesardzība, lietojot Clopidogrel Teva Generics B.V., nepieciešama šādos gadījumos

Ja kāds no tālāk minētiem stāvokļiem attiecas uz Jums, Jums par to jāpastāsta ārstam pirms Clopidogrel Teva Generics B.V. 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 locītavu 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 Teva Generics B.V.:

- 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 asiņošana apstājas. Tas ir saistīts ar Jūsu zāļu darbību, jo tās kavē asins recekļa veidošanos. Sīku iegriezumu vai ievainojumu gadījumā, piemēram, iegriežot sev skujoties, tas parasti nav jāņem vērā. Tomēr, ja Jūs uztrauc Jūsu asiņošana, Jums uzreiz jāsazinās ar savu ārstu (skatīt apakšpunktu 4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS);
- Jūsu ārsts var Jums veikt asins analīzes.

Clopidogrel Teva Generics B.V. 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 Teva Generics B.V. lietošanu vai otrādi.

Jums noteikti jāpasaka ārstam, ja Jūs lietojat

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

Ja Jums rodas stipras sāpes krūtīs (nestabila stenokardija vai sirdslēkme), Jums var parakstīt klopidogrelu 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 Generics B.V. lietošana kopā ar uzturu

Jūs varat lietot Clopidogrel Teva Generics B.V. kopā ar uzturu vai bez tā.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecības un zīdīšanas laikā šīs zāles nav ieteicams lietot.

Ja Jums ir grūtniecība vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, pirms Clopidogrel Teva Generics B.V. lietošanas Jums par to jāpastāsta savam ārstam vai farmaceitam. Ja Clopidogrel Teva Generics B.V. lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, jo klopidogrela lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama.

Ja lietojat Clopidogrel Teva Generics B.V., konsultējieties ar ārstu par bērna zīdīšanu ar krūti.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Clopidogrel Teva Generics B.V. ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Svarīga informācija par kādu no Clopidogrel Teva Generics B.V. sastāvdaļām

Clopidogrel Teva Generics B.V. satur arī hidroģenētu rīcinellu, kas var izraisīt kuņģa darbības traucējumus vai caureju.

3. KĀ LIETOT CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V.

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

Jums jālieto Clopidogrel Teva Generics B.V. kamēr ārsts Jums to paraksta.

Ja esat lietojis Clopidogrel Teva Generics B.V. vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Clopidogrel Teva Generics B.V.

Ja Jūs aizmirstat lietot Clopidogrel Teva Generics B.V. devu, bet atceraties to 12 stundu laikā no parastā tablešu 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 atsevišķas devas.

28x1 tablešu iepakojumam Jūs varat pārbaudīt dienu, kad pēdējo reizi esat lietojis tableti, izmantojot kalendāru, kas uzdrukāts uz blistera.

Ja Jūs pārtraucat lietot Clopidogrel Teva Generics B.V.

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

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

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Clopidogrel Teva Generics B.V. var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas:

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

Biežākā blakusparādība (rodas 1 – 10 pacientiem no 100), **par kuru ziņots, lietojot Clopidogrel Teva Generics B.V., 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 Teva Generics B.V. 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 Teva Generics B.V., nepieciešama šādos gadījumos").

Citas blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot Clopidogrel Teva Generics B.V.:

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

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

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

Ļoti retas blakusparādības (rodas mazāk nekā 1 pacientam no 10 000): dzelte; stipras sāpes vēderā 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 TEVA GENERICS B.V.

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Clopidogrel Teva Generics B.V. pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc „Derīgs līdz:”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

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

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Clopidogrel Teva Generics B.V. satur

- Aktīvā viela ir klopidoģrels (*Clopidogrelum*). Katra apvalkotā tablete satur 75 mg klopidoģrela (hidrohlorīda veidā).
- Cītas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, krospovidons (A tips), makogols 6 000, hidroģenēta rīcīnēļa tabletes kodolā un hidroksipropilceluloze (E463), titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), talks un propilēnglikols tabletes apvalkā.

Clopidogrel Teva Generics B.V. ārējais izskats un iepakojums

Rozā, apaļas un nedaudz abpusēji izliektas apvalkotas tabletes.

Kastītes ar 28, 30, 50, 56, 84, 90 un 100 apvalkotām tabletēm blisteriepakojumā vai kastītes ar 28x1, 28x1 (kalendāriepakojums), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 un 100x1 apvalkotām tabletēm vienas devas perforētā blisteriepakojumā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovēnija
Pharmachemie B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Nīderlande

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

Belgiē/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Teva Generics GmbH
Tel: (49) 351 834 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Norge

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

Österreich

Teva Generics GmbH
Tel: (49) 351 834 0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi akceptēta MM/GGGG

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