

Zāles vairs nav reģistrētas

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

katra tablete satur 62,16 mg laktozes monohidrāta un 10 mg hidroģenētas rīcineļļas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Gaiši rozā vai rozā kapsulas formas apvalkotās tabletes, vienā pusē tabletes marķētas ar numuru „C75” un gludas otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Aterotrombozes gadījumu profilakse

Klopidogrels indicēts :

- Pieaugušiem pacientiem pēc pārciesta miokarda infarkta (dažas dienas vai mazāk nekā 35 dienas), išēmiska insulta (7 dienas vai mazāk nekā 6 mēnešus) vai kad ir apstiprināta perifērisko artēriju slimība.
- Pieaugušiem pacientiem, kam ir akūts koronārs sindroms:
 - Akūts koronārs sindroms bez ST segmenta pacēluma (nestabila stenokardija vai miokarda infarkts bez Q zoba), tai skaitā 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.

Aterotrombozes un trombembolijas gadījumu profilakse pacientiem ar priekškambaru mirgošanu

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

Sīkāku informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

- Pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem
Klopidogrelu lieto reizi dienā pa 75 mg.

Pacientiem ar akūtu koronāru sindromu:

- Akūts koronārs sindroms bez ST segmenta pacēluma (nestabila stenokardija vai miokarda infarkts bez Q zoba): ārstēšana ar klopīdogrelu 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 5.1. apakšpunktu).
- Akūts miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu: klopīdogrelu 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, klopīdogrela lietošanu jāsāk bez piesātinošās devas. Kombinētu terapiju jāsāk, cik ātri iespējams pēc simptomu parādīšanās un jāturpina vismaz četras nedēļas. Ieguvums pēc klopīdogrela un ASS kombinācijas četru nedēļu ilgas lietošanas šai indikācijai nav pētīts (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

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 klopīdogrelu nav atļauts lietot bērniem (skatīt 5.1. apakšpunktu).
 - **Nieru darbības traucējumi.**
Ir ierobežota terapeitiska pieredze pacientiem ar nieru funkciju traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).
 - **Aknu darbības traucējumi.**
Ir ierobežota terapeitiska pieredze pacientiem ar vidēji smagu aknu slimību, kam var būt hemorāģiska diatēze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3. Kontraindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asiņošana un hematoloģiski traucējumi

Asiņošanas un hematoloģisku blakusparādību riska dēļ (skat. 4.8. apakšpunktu) 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 klopīdogrels 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, vai selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI). 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 klopīdogrelu un perorālos antikoagulantus, jo tas var pastiprināt asiņošanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

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

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

Iegūta hemofīlija

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

Nesen pārciets išēmisks insults

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

Citohroms P450C19 (CYP2C19)

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

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

Krusteniskas reakcijas starp tiēnpiridīniem

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

Nieru darbības traucējumi

Piesardzības nolūkā jāatturas vienlaicīgi lietot spēcīgus vai vidēji spēcīgus CYP2C19 inhibitorus (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

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. 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 4.4. apakšpunktu).

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 antiagregācijas darbību.

Citas zāles: Lai novērtētu farmakodinamiskās un farmakokinētiskās 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 diurētiskus 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. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

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 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

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 Pharma B.V. bērna barošanu ar krūti nedrīkst turpināt.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem klopidoģrelam nav konstatēta ietekme uz auglību.

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

Kopsavilkums par drošumu

Klopidoģrela drošība novērtēta vairāk nekā 44 000 pacientiem, kas piedalījās klīniskos pētījumos, ieskaitot vairāk nekā 12 000 pacientu, kas tika ārstēti 1 gadu vai ilgāk. Kopumā 75 mg klopidoģrela dienas devas efekts bija salīdzināms ar 325 mg ASS dienas devas efektu CAPRIE pētījumā, neatkarīgi no vecuma, dzimuma un rases. Turpmāk aplūkotas klīniski nozīmīgas blakusparādības, kas novērotas CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT un ACTIVE-A pētījumos.

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 klopidoģrelu vai ASS ārstētiem pacientiem kopējā jebkāda veida asiņošanas sastopamība bija 9,3%. Smagu gadījumu sastopamība klopidoģrela grupā un ASS grupā bija līdzīga.

CURE pētījumā 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. 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 salīdzinājumā ar placebo + 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.

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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 ($< 1/10\,000$); nav zināmi (nevar noteikt

pēc pieejamiem datiem). Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti, nav zināmi*
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Trombocitopēnija, leikopēnija, eozinofīlija	Neitropēnija, ieskaitot smagu neitropēniju	Trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP) (skatīt 4.4. apakšpunktu), aplastiska anēmija, pancitopēnija, agranulocitoze, smaga trombocitopēnija, iegūta A hemofīlija, granulocitopēnija, anēmija
Imūnās sistēmas traucējumi				Seruma slimība, anafilaktoīdas reakcijas, krusteriska zāļu paaugstinātas jutības reakcija pret tiēnpiridīniem (piemēram, tiklopidīnu, prazugrelu) (skatīt 4.4. apakšpunktu)*
Psihiskie traucējumi				Halucinācijas, apjukums
Nervu sistēmas traucējumi		Intrakraniāla asiņošana (zinots par dažiem gadījumiem ar letālu iznākumu), galvas sāpes, parestēzija, reibonis		Garšas sajūtu traucējumi
Acu slimības		Asiņošana acīs (konjunktivālā, intraokulārā, asiņošana tīklenē)		
Ausu un labirinta bojājumi			Vertigo	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hematoma			Smaga asiņošana, operācijas brūces asiņošana, vaskulīts, hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Deguna asiņošana			Elpceļu asiņošana (asiņu sīļaušana, plaušu asiņošana), bronhu spazmas, intersticiāls pneimonīts, eozinofīlā pneimonija

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti, nav zināmi*
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 asiņošana ar letālu iznākumu, pankreatīts, kolīts (ieskaitot čūlaino vai limfocitāro kolītu), stomatīts
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, zāļu izraisīts paaugstinātas jutības sindroms, zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS - <i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i>), eritematozi vai eksfoliatīvi 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 asinesteces laiks, samazināts neitrofilu skaits, samazināts trombocītu skaits		

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

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

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

Klopidogrels ir pirmszāles, un viens no tā metabolītiem inhibē trombocītu agregāciju. Lai veidotos aktīvais metabolīts, kas inhibē trombocītu agregāciju, klopidogrelu jāmetabolizē CYP450 enzīmiem. Klopidogrela aktīvais metabolīts selektīvi inhibē 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.

Farmakodinamiskā iedarbība

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klopidogrela drošums un efektivitāte vērtēta 5 dubultmaskētos pētījumos ar vairāk nekā 88 000 pacientiem: *CAPRIE* pētījumā klopidogrels salīdzināts ar ASS un *CURE*, *CLARITY*, *COMMIT* un *ACTIVE-A* 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 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 (sasniedzot statistisko nozīmību $p=0,003$) novēroja pacientiem, kas bija iekļauti pētījumā PAS dēļ (īpaši tiem, kam anamnēzē bija arī miokarda infarkts) (RRM=23,7%; TI: 8,9-36,2), un mazāka (statistiski nenoizīmīga 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 skaidri vājāks, bet nebija statistiski nozīmīgas atšķirības no ASS (RRM = -4,0%; TI: -22,5-11,7 [$p=0,639$]). Turklāt veicot apakšgrupu analīzi pēc vecuma, konstatēja, ka klopidogrela labvēlīgā ietekme par 75 gadiem vecākiem pacientiem bija mazāka nekā novērots ≤ 75 g.v. pacientiem.

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

Akūts koronārs sindroms

CURE pētījumā bija iekļauti 12 562 pacienti ar akūtu koronāru sindromu bez ST segmenta pacēluma (nestabila stenokardija vai miokarda infarkts bez Q zoba), kas stacionēti 24 h laikā kopš jaunākās sāpju epizodes sākuma vai išēmijas simptomu rašanās. Pacientiem bija jābūt jaunai išēmijai atbilstošām EKG pārmaiņām vai palielinātam sirds enzīmu, vai troponīna I vai T līmenim vismaz 2 reizes virs augšējās normas robežas. Pacienti pēc nejaušības principa saņēma klopidogrelu (300 mg piesātinošā deva, pēc tam 75 mg dienā, $N=6259$) vai placebo ($N=6303$), abus preparātus lietoja kombinācijā ar ASS (75-325 mg reizi dienā) un citiem standartterapijas līdzekļiem. Pacientus ārstēja līdz 1 gadam ilgi. *CURE* pētījumā 823 pacienti (6,6%) vienlaikus saņēma ārstēšanu ar GPIIb/IIIa receptoru antagonistu. Heparīnus lietoja vairāk nekā 90% pacientu, un relatīvā asiņošanas sastopamība starp klopidogrela un placebo grupām nozīmīgi nemainījās, vienlaikus lietojot heparīnu.

Pacientu skaits, kam radās primārais rezultāts [kardiovaskulāra (KV) nāve, miokarda infarkts (MI) vai insults] bija 582 (9,3%) klopidogrela grupā un 719 (11,4%) placebo grupā – klopidogrela grupā relatīvais risks mazinājās par 20% (95% TI 10-28 %; $p=0,00009$) (relatīvā riska mazināšanās 17%, ja pacienti tika ārstēti konservatīvi, 29% – ja tika veikta perkutāna translumināla koronāra angioplastika (PTCA) ar vai bez stenta ievietošanas un 10% – ja tika veikta koronārās artērijas šuntēšana (KAS)). Jauni kardiovaskulāri traucējumi (primārais rezultāts) tika novērsti, relatīvā riska mazināšanās 22% (TI: 8,6, 33,4), 32% (TI: 12,8, 46,4), 4% (TI: -26,9, 26,7), 6% (TI: -33,5, 34,3) un 14% (TI: -31,6, 44,2), attiecīgi 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 un 9-12 mēnešu pētījuma intervālos. Tādējādi pēc 3 ārstēšanas mēnešiem klopidogrela + ASS grupā novērotā labvēlīgā ietekme vairāk nepalielinājās, bet asiņošanas risks saglabājās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Pacientu skaits, kam radās ko–primārais rezultāts (KV nāve, MI, insults vai rezistenta išēmija), bija 1035 (16,5%) klopidogrela grupā un 1187 (18,8%) placebo grupā, klopidogrela grupā relatīvais risks mazinājās par 14% (95% TI 6-21%, $p=0,0005$). Šo labvēlīgo ietekmi noteica statistiski nozīmīga MI sastopamības mazināšanās [287 (4,6%) klopidogrela grupā un 363 (5,8%) placebo grupā]. Nenovēroja ietekmi uz atkārtotas hospitalizācijas biežumu nestabilas stenokardijas dēļ.

Grupās ar atšķirīgiem raksturlielumiem (piemēram, nestabila stenokardija vai MI bez Q zoba, zems vai augsts riska līmenis, cukura diabēts, revaskularizācijas nepieciešamība, vecums, dzimums u.c.) iegūtie rezultāti bija līdzīgi primārās analīzes rezultātiem. Konkrēti, 2172 pacientu (17% kopējās *CURE*

populācijas), kuriem bija veikta stenta ievietošana (Stent-CURE), *post-hoc* analīzes dati parādīja, ka klopīdogrels salīdzinājumā ar placebo izraisīja nozīmīgu RRM par 26,2%, kas ir labāks ko-primārais vērtējama raksturlielums klopīdogrelam (KV nāve, MI, insults), kā arī nozīmīgu otro vērtējamo ko-primāro raksturlielumu (KV nāve, MI, insults vai refraktāra išēmija) RRM par 23,9%. Turklāt šajā pacientu apakšgrupā nebija īpašu ar klopīdogrela drošību saistītu problēmu. Tādējādi šīs apakšgrupas rezultāti sakrīt ar vispārējiem pētījuma rezultātiem.

Klopīdogrela 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). Klopīdogrela efektivitāti novēroja neatkarīgi no ASS devas (75-325 mg reizi dienā).

Pacientiem ar MI ar akūtu ST segmenta pacēlumu klopīdogrela 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 klopīdogrelu (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 angiogramma 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 klopīdogrela 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 klopīdogrelam (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.

Priekškambaru mirgošana

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediātriskā populācija

Devu palielināšanas pētījumā (PICOLO) ar 86 jaundzimušajiem vai zīdaiņiem līdz 24 mēnešu vecumam, kuriem bija trombozes risks, klopidoģrels 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 klopidoģrela 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 klopidoģrela 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 klopidoģrela grupā un 90 [20,5%] gadījumu placebo grupā) (skatīt 4.2. apakšpunktu). Gan klopidoģrela, 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, klopidoģrelu saņēma līdz 18 mēnešu vecumam. Šī pētījuma ilgstošo novērojumu laikā jauni ar drošību saistīti jautājumi neradās.

Pētījumi CLARINET un PICOLO tika veikti, lietojot atšķaidītu klopidoģrela šķīdumu. Salīdzinošā biopieejamības pētījumā ar pieaugušajiem atšķaidītam klopidoģrela 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 klopidoģrels uzsūcas ātri. Neizmainīta klopidoģrela 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 klopidoģrela metabolītu izdalīšanos ar urīnu, uzsūkšanās pakāpe ir vismaz 50%.

Izklīde

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

Biotransformācija

Klopidoģrels tiek plaši metabolizēts aknās. *In vitro* un *in vivo* klopidoģrels 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. Klopidoģrels vispirms tiek metabolizēts par 2-okso-klopidoģrela starpmetabolītu. Turpmākā 2-okso-klopidoģrela starpmetabolīta metabolismā rodas aktīvs metabolīts, klopidoģrela 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 (neaktīvā) metabolīta eliminācijas pusperiods bija 8 h pēc vienreizējas un atkārtotas lietošanas.

Farmakogenētiskā 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 nefunkcionējošajām 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 µM 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 klopīdogrelu ārstētiem pacientiem ar stabili aktīvās vielas koncentrāciju organismā, ir pierādījuši, ka salīdzinājumā ar plašajiem metabolizētājiem vidējiem un vājajiem metabolizētājiem aktīvā metabolīta iedarbības intensitāte samazinās par attiecīgi 28% un 72%, kamēr trombocītu agregācijas inhibīcija (5 µM ADF) samazinās ar TAI intensitāti attiecīgi 5,9% un 21,4%.

CYP2C19 genotipa ietekme uz klīniskajiem rezultātiem pacientiem, kas ārstēti ar klopīdogrelu, prospektīvi, randomizēti un kontrolēti nav pētīti. Ir bijušas daudzas retrospektīvas analīzes, tomēr lai vērtētu genotipa ietekmi uz pacientiem, kas ārstēti ar klopīdogrelu, 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 trīju 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 vājajiem 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 pacientu grupas

Klopīdogrela aktīvā metabolīta farmakokinētika šīm īpašām slimnieku grupām nav zināma.

Nieru darbības traucējumi

Pēc atkārtotas klopīdogrela 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 veselīgiem cilvēkiem, lai gan asinesteces laika pagarināšanās bija līdzīga kā veselīgiem cilvēkiem, kas saņēma 75 mg klopīdogrela 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 asinātes 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 ģenotipu klīnisko ietekmi uz klīnisko traucējumu iznākumu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

Lietojojot klopidoģrelu 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.

Klopidoģrels pārbaudīts vairākos *in vitro* un *in vivo* ģenotoksiskās pētījumos un tam nav konstatēta ģenotoksiska iedarbība.

Konstatēts, ka klopidoģrelam nepiemīt iedarbība uz žurku tēviņu un mātīšu auglību un tas nav teratogēns ne žurkām, ne trušiem. Lietojot žurkām, kas zīda mazuļus, klopidoģrels nedaudz aizkavēja pēcnācēju attīstību. Specifiski ar radioloģiski iezīmētu klopidoģrelu veikti farmakokinētiskās 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. Palīģvielu saraksts

Tabletes kodols:

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloģe
Hidroksipropilceluloģe (E463)
Krospovidons (A tipa)
Hidroģenēta ģelģnģlla
Nātrģja laurģlsulfāts

Tabletes apvalks:

Laktozes monohidrāts
Hipromelloģe (E464)
Titāna dioksģds (E171)
Makrogols 4000
Sarkanais dzelzs oksģds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksģds (E172)
Indģgokarmģna alumģnģija laka (E132)

6.2. Nesaderģba

Nav piemģrojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

24 mēneši

Iepakojumam ABPE pudelē lietošanas laikā ķīmiskā un fizikālā stabilitāte tika pierādīta:

- pudele ar 30 tabletēm: 30 dienas
- pudele ar 100 tabletēm: 100 dienas

Pēc šī laika perioda beigām visas atlikušās tabletes jāiznīcina.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija-alumīnija perforēti vienas devas blisteri ar pārklājumu, alumīnija-alumīnija perforēti vienas devas blisteri un ABPE pudeles ar polipropilēna aizdari vai bērniem neatveramu polipropilēna aizdari un silikagela sausinātāju.

- Pārklāti perforēti blisteri satur 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 vai 100x1 apvalkoto tableti.
- Perforēti blisteri satur 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 vai 100x1 apvalkoto tableti.
- Pudeles satur 30 vai 100 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/10/649/001-016

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

16.06.2011

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

<DD. mēnesis GGGG.>

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

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

II PIELIKUMS

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

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
BN22 9AG East Sussex
Lielbritānija

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

TEVA Santé SA
Rue Bellocier
89107 Sens
Francija

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

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

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kārbīša ar blisteriem ar pārklājumu (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 vai 100x1 apvalkotā tablete)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg apvalkotās tabletes
clopidogrelum

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

Katra tablete satur 75 mg klopidogrela (hidrobromīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi un hidrogenētu rīcineļļu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

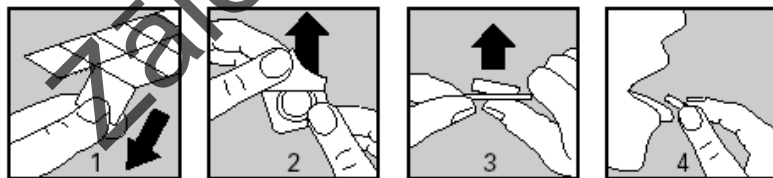
4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14x1 apvalkotā tablete
28x1 apvalkotā tablete
30x1 apvalkotā tablete
50x1 apvalkotā tablete
84x1 apvalkotā tablete
90x1 apvalkotā tablete
100x1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.



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

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no 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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg apvalkotās tabletes
clopidogrelum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Teva Pharma B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kārbīņa ar blisteriem (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 vai 100x1 apvalkotā tablete)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg apvalkotās tabletes
clopidogrelum

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

Katra tablete satur 75 mg klopidogrela (hidrobromīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi un hidrogenētu rīcineļļu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14x1 apvalkotā tablete
28x1 apvalkotā tablete
30x1 apvalkotā tablete
50x1 apvalkotā tablete
84x1 apvalkotā tablete
90x1 apvalkotā tablete
100x1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no 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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILĀ RAKSTĀ

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

Blisters (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 vai 100x1 apvalkotā tablete)
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg apvalkotās tabletes
clopidogrelum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Teva Pharma B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kārbīņa pudelēm (30 vai 100 apvalkotās tabletes)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg apvalkotās tabletes
clopidogrelum

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

Katra tablete satur 75 mg klopidogrela (hidrobromīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi un hidrogenētu rīcineļļu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

APBE pudele ar 30 tabletēm:
Iznīcināt 30 dienas pēc pirmās atvēršanas.

APBE pudele ar 100 tabletēm:
Iznīcināt 100 dienas pēc pirmās atvēršanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no 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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pudeles etiķete (30 vai 100 apvalkotās tabletes)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg apvalkotās tabletes
clopidogrelum
iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

APBE pudele ar 30 tabletēm:

Iznīcināt 30 dienas pēc pirmās atvēršanas.

APBE pudele ar 100 tabletēm:

Iznīcināt 100 dienas pēc pirmās atvēršanas.

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

30 apvalkotās tabletes

100 apvalkotās tabletes

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija zāļu lietotājam

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg apvalkotās tabletes clopidogrelum

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Clopidogrel Teva Pharma B.V. un kādam nolūkam tās lieto

Clopidogrel Teva Pharma B.V. satur klopidogrelu, kas pieder zāļu grupai, kuras sauc par „trombocītu agregācijas inhibitoriem”. Tie darbojas, lai pārtrauktu noteiktu šūnu (trombocītu), kuras ir Jūsu asinīs, salīpšanu kopā, veidojot asins recekļus (trombus), kā rezultātā var tikt ierobežota asins plūsma svarīgās Jūsu ķermeņa daļās, tai skaitā Jūsu sirdī un smadzenēs.

Ja Jūs slimojat ar slimību, kuras rezultātā artērijās kļūst cietas (ateroskleroze), tad ir palielināts risks, ka Jūsu asinsvados veidosies asins receklis. Pieaugušajiem Clopidogrel Teva Pharma B.V. samazina asins recekļu veidošanās risku, kas savukārt samazina tādu smagu stāvokļu kā sirds lēkme un insults rašanās risku.

Jums ir izrakstīts Clopidogrel Teva Pharma B.V., jo:

- Jūsu artērijas ir kļuvušas cietas un nesen Jūs pārcietāt sirds lēkmi, insultu vai Jums slimība, kuru sauc par perifērisko artēriju slimību (slimība, kura skar asinsvadus, izņemot tos, kuri ir smadzenēs un sirdī).
- 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, kuru lieto sāpju un drudža mazināšanai, kā arī asins sarecēšanas novēršanai).
- Jums ir neregulāra sirdsdarbība vai stāvoklis, ko sauc par „priekškambaru mirgošanu” un Jūs nevarat lietot zāles, ko sauc par „perorālajiem antikoagulantiem” (K vitamīna antagonistiem), kas nepieļauj jaunu asins recekļu veidošanos un esošo asins recekļu palielināšanos. Jums ir teikts, ka šī stāvokļa ārstēšanai „perorālie antikoagulanti” ir daudz efektīvāki par acetilsalicilskābi vai kombinētu Clopidogrel Teva Pharma B.V. un acetilsalicilskābes lietošanu. Jūsu ārstam Clopidogrel Teva Pharma B.V. plus acetilsalicilskābe jānozīmē, ja Jūs nevarat lietot „perorālos antikoagulantus” un neesat pakļauts masīvas asiņošanas riskam.

2. Kas Jums jāzina pirms Clopidogrel Teva Pharma B.V. lietošanas

NELIETOJIET Clopidogrel Teva Pharma B.V. šādos gadījumos

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

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms lietot šīs zāles, pastāstiet savam ārstam ja:

- Jums ir palielināts asiņošanas risks. Piemēram:
 - Ja Jums nesen ir bijusi smaga trauma
 - Ja Jums nesen ir bijusi operācija vai Jums veiks operāciju (ieskaitot stomatoloģisku operāciju)
 - Ja Jums ir kāda asins slimība, kura rada pastiprinātu iekšējās asiņošanas (asiņošana Jūsu ķermenī) risku
 - Ja Jums ir kāda cita slimība, kura padara iekšējo asiņošanu daudz iespējamāku (piemēram, kuņģa čūla vai ievainojums acs iekšienē)
- Ja Jums ir bijis asiņu receklis smadzeņu artērijā (išēmisks insults), kas radies pēdējo septiņu dienu laikā.
- Ja Jums ir nieru vai aknu slimība.
- Ja Jums kādreiz ir bijusi alerģija vai reakcija pret jebkādam zālēm, ko lietojāt savas slimības ārstēšanai.

Laikā, kad Jūs lietojat Clopidogrel Teva Pharma B.V.:

- Pastāstiet savam ārstam, ja Jums tiek plānota operācija (ieskaitot stomatoloģisko operāciju)
- Nekavējoties izstāstiet ārstam, ja Jums rodas medicīnisks stāvoklis (ko sauc arī par trombotisku trombocitopēnisku purpuru jeb TTP) ar izmaiņām ieradumos, galvassāpēm, komu, redzes traucējumiem, lēkmēm (krampjiem), nieru darbības traucējumiem, drudzi, galēju nogurumu, nespēku vai kuņģa, zarnu un ādas (ieskaitot sīkus sarkanus punktus vai plašus zilumu laukumus) asiņošanu (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).
- Ja Jūs sev iegriežat vai savainojat sevi, asiņošana var turpināties ilgāk, kā parasti. Tas ir saistīts ar veidu, kādā iedarbojas zāles, jo tās pasargā no asins recekļu veidošanās. Tas parasti nav bīstami mazām brūcēm un ievainojumiem (piemēram, iegriežot skujoties). Tomēr, ja esat noraizējies par asiņošanu, Jums nekavējoties jāvēršas pie sava ārsta (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).
- Ārsts var Jums nozīmēt asins analīzes.

Bērni un pusaudži

Nelietojiet šīs zāles bērniem, jo viņiem tās nedarbojas.

Citas zāles un Clopidogrel Teva Pharma B.V.

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

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat vai nesen esat lietojis kādas no šādām zālēm:

- Iekšķīgi lietojamus antikoagulantus (iekšķīgi lietojamas zāles, kuras lieto lai pārtauktu asins recekļu veidošanos), piemēram, varfarīnu. To lietošana vienlaicīgi ar Clopidogrel Teva Pharma B.V. nav ieteicama.
- Glikoproteīna IIb/IIa inhibitorus (zāles, kuras lieto lai pārtauktu asins recekļu veidošanos), piemēram, abciksimabu, eptifibatīdu vai tirofibanu.
- Heparīnu (zāles, ko lieto lai novērstu asins recekļu veidošanos),
- Zāles, kuras lieto lai šķīdinātu asins recekļus (piemēram, alteplaze un streptokināze).
- Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (zāles, kuras lieto, lai ārstētu sāpīgus locītavu vai muskuļu iekaisumus). Piemēram, ibuprofēns, diklofenaks un meloksikams.

- Omeprazolu, esomeprazolu vai cimetadīnu – zāles kuņģa darbības traucējumu ārstēšanai.
- Flukonazolu, vairikonazolu, ciprofloksacīnu vai hloramfenikolu - zāles bakteriālo un sēnīšu slimību ārstēšanai.
- Karbamazepīnu vai okskarbazepīnu, zāles dažu epilepsiju veidu ārstēšanai.
- Tiklopidīnu, citu antiagregantu.
- Selektīvu serotonīna atpakaļsaistes inhibitoru (arī fluoksetīnu, fluvoksamīnu u.c.), ko parasti lieto depresijas ārstēšanai.
- Moklobemīdu – zāles depresijas ārstēšanai.

Lietojot šīs zāles kombinācijā ar Clopidogrel Teva Pharma B.V., var palielināties asiņošanas risks.

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 1 000 mg 24 stundu laikā), komplikācijas parasti nerodas, bet ilgstoša lietošana citos apstākļos jāapspriež ar ārstu.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. kopā ar uzturu un dzērienu

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

Grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecības laikā šīs zāles nav ieteicams lietot.

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

Jums nevajadzētu barot bērnu ar krūti, šo zāļu lietošanas laikā. Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt, lietojot šīs zāles, iepriekš konsultējieties ar Jūsu ārstu.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Clopidogrel Teva Pharma B.V. satur laktozi

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

Clopidogrel Teva Pharma B.V. satur hidrogenētu rīcinellu

Tā var izraisīt gremošanas traucējumus un caureju.

3. Kā lietot Clopidogrel Teva Pharma B.V.

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

Ieteiktā deva ir viena 75 mg tablete dienā, kuru norij uzdzerot ūdeni vai citu šķidrumu. Jums zāles jālieto regulāri, katru dienu vienā un tajā pašā laikā. Jūs tās varat lietot kopā ar uzturu vai bez.

Ja Jums ir bijušas stipras sāpes krūtīs (nestabila stenokardija vai sirdslēkme), ārsts papildus var Jums nozīmēt 300 mg Clopidogrel Teva Pharma B.V. (četras 75 mg tabletes) vienreiz ārstēšanas sākumā. Pēc tam parastā deva ir viena 75 mg Clopidogrel Teva Pharma B.V. tablete dienā.

Jums jāturpina lietot Clopidogrel Teva Pharma B.V. tik ilgi, cik ārsts Jums teicis.

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

Ja Jūs (vai kāds cits) ir norijis vairākas tabletes kopā, vai ja Jūs domājat, ka kādu tableti ir norijis bērns, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai vērsieties tuvākās slimnīcas uzņemšanas nodaļā. Pārdozēšana ir iespējams palielināta asiņošanas riska cēlonis. Paņemiet šo instrukciju visas atlikušās tabletes un iepakojumu sev līdz un slimnīcu vai pie ārsta, lai varētu zināt, cik tabletes ir izlietotas.

Ja esat aizmirsis lietot Clopidogrel Teva Pharma B.V.

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

Ja Jūs aizmirstat lietot Clopidogrel Teva Pharma B.V. devu, bet neatceraties to 12 stundu laikā no aizmirstās devas ieņemšanas laika, izlaidiet aizmirsto devu un turpiniet lietot nākošo tableti parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Nepārtrauciet lietot Clopidogrel Teva Pharma B.V. tabletes, vispirms nekonsultējoties ar savu ārstu.

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Dažas no blakusparādībām var būt smagas. Ja Jums ir jebkas no šādiem simptomiem, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu:

- Drudzis, infekcijas pazīmes (piemēram, iekaisis kakls), bāla āda vai galējs nogurums. Tas var notikt pazeminoties dažu asinsķermenīšu skaitam.
- Izmaiņas ieradumos, galvassāpes, koma, redzes traucējumi, lēkmes (krampji), nieru darbības traucējumi, drudzis, galējs pagurums, nespēks vai kuņģa, zarnu un ādas (ieskaitot sīkus sarkanus punktus vai plašus zilumu laukumus) asiņošana. Tas var norādīt, ka Jums ir smags stāvoklis, kuru sauc par trombotiska trombocitopēniska purpura (rets asinsreces sistēmas traucējums, kas var izraisīt daudzu asins recekļu veidošanos visā ķermenī).
- Aknu darbības traucējumu pazīmes, kā, piemēram, dzeltenīga āda un acu baltumi (dzelte), kas var būt saistīta ar asiņošanu, kas rodas zem ādas sarkanu sīku punktu veidā un/vai apjukumu (skatīt 2. punktu „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).
- Mutes pietūkums, vai ādas bojājumi, kā, piemēram, izsitumi, nieze un tūlznus veidošanās. Tās var būt alerģiskas reakcijas pazīmes.

Asiņošana

Visbiežākā blakusparādība (skar 1 līdz 10 lietotājus no 100), ziņotā par zālēm, kas satur klopidoģelu, ir asiņošana. Asiņošana var rasties kā kuņģa vai zarnu asiņošana, zilumi, hematoma (neparasta asiņošana vai zilumi zem ādas), deguna asiņošana vai asinis urīnā. Nedaudzos gadījumos ziņots arī par asiņošanu acī, galvā, vēderā, plaušās un locītavās.

Ja Jūs sagriežaties vai ievainojat sevi, iespējams paies nedaudz ilgāks laiks, līdz asiņošana apstāsies, nekā parasti. Tas ir saistīts ar veidu, kādā Jūsu zāles iedarbojas. Par nelieliem iegriezumiem un ievainojumiem (piemēram, iegriezumi skujoties) Jums nevajag uztraukties. Tomēr, ja Jums ir kādas šaubas, asiņošana kļūst stiprāka vai tā ir Jums negaidīta vai ir neparastās ķermeņa daļās, Jums nekavējoties jāsazinās ar savu ārstu (skatīt 2. punktu „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Ir ziņots par šādām blakusparādībām.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- zilumi, hematoma (neparasta asiņošana zem ādas), deguna asiņošana, kuņģa vai zarnu asiņošana, pastiprināta asiņošana dūriena brūces vietā;
- caureja, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi vai grēmas;

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- galvassāpes un reibonis
- pastiprināta asiņošana, asiņošana galvaskausa iekšienē, asiņošana acīs, asinis urīnā un/vai purpura (sarkani plankumi uz ādas, ko izraisa asiņošana zem ādas);
- izsitumi, nieze, traucēta pieskāriena sajūta;
- kuņģa un tievo zarnu čūlas, slikta dūša, vemšana, aizcietējumi, meteorisms (vēdera uzpūšanās) un kuņģa iekaisums, kā rezultātā ir slikta dūša, ēstgribas trūkums un diskomforts pēc ēšanas;
- trombocītu skaita samazināšanās, kas padara asiņošanu vai zilumu veidošanos daudz biežāku;
- asins sastāva izmaiņas, ieskaitot balto asinsķermenīšu skaita samazināšanos, kas veicina biežākas infekcijas.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- noteiktu asins šūnu skaita samazināšanās, kas palielina infekciju iespējamību (neitropenija);
- vertigo (reibonis ar griešanās sajūtu);
- asiņošana vēdera dobumā.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- smags stāvoklis, kuru sauc par trombotiska trombocitopēniska purpura (rets asinsreces sistēmas traucējums, kas var izraisīt daudzu asins recekļu veidošanos visā ķermenī). Simptomi var būt izmaiņas ieradumos, galvassāpes, koma, redzes traucējumi, lēkmes (krampji), nieru darbības traucējumi, drudzis, galējs pagurums, nespēks vai kuņģa, zarnu un ādas (ieskaitot sīkus sarkanus punktus vai plašus zilumu laukumus) asiņošana;
- stipri izteikta noteiktu asinsšūnu skaita samazināšanās, kas izraisa palielinātu asiņošanas vai zilumu veidošanās risku, paaugstinātu infekciju risku, bālu ādu un galēju nogurumu;
- vispārējas alerģiskas reakcijas (piemēram, vispārēja karstuma sajūta, pēkšņa diskomforta sajūta un ģībonis, elpas trūkums, mutes pietūkums vai iekaisums, alerģija uz ādas, tūlnas uz ādas);
- apjukums vai halucinācijas;
- garšas sajūtas traucējumi;
- jēlums mutē (stomatīts);
- asinsvadu iekaisumi, asinsspiediena pazemināšanās;
- dzeltenīga āda un acu baltumi (dzelte);
- plaušu, rīkles, kuņģa vai zarnu asiņošana, asiņošana vēdera dobumā vai locītavās;
- pēcoperāciju brūču asiņošana vai citas nopietnas asiņošanas;
- stipras sāpes vēderā ar vai bez sāpēm mugurā, sāpes locītavās un muskuļu sāpes;
- caureja;
- drudzis;
- noteiktu vielu līmeņa izmaiņas asinīs vai urīnā. To var noteikt ar asins analīzēm vai urīna analīzēm.

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc „Derīgs līdz:”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

APBE pudele ar 30 tabletēm:

Iznīcināt visas atlikušās tabletes 30 dienas pēc pirmās atvēršanas.

APBE pudele ar 100 tabletēm:

Iznīcināt visas atlikušās tabletes 100 dienas pēc pirmās atvēršanas.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Clopidogrel Teva Pharma B.V. satur

- Aktīvā viela ir klopidoģrels (*Clopidogrelum*). Viena apvalkotā tablete satur 75 mg klopidoģrela (hidrobromīda veidā).
- Citas tabletes kodola sastāvdaļas ir (skatīt 2. punktu „Clopidogrel Teva Pharma B.V. satur laktozi” un „Clopidogrel Teva Pharma B.V. satur hidroģenētu rīcineļļu”) laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, hidroksipropilceluloze (E463), krospovidons (A tipa), hidroģenēta rīcineļļa un nātrija laurilsulfāts, tabletes apvalkā ir laktozes monohidrāts, hipromelloze (E464), titāna dioksīds (E171), makrogols 4000, sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), indigokarmīna alumīnija laka (E132).

Clopidogrel Teva Pharma B.V. ārējais izskats un iepakojums

- Apvalkotās tabletes ir gaiši rozā vai rozā, apvalkotās, kapsulas formas tabletes. Vienā pusē tabletes marķētas ar ”C75”. Otra tabletes puse ir gluda.
- Clopidogrel Teva Pharma B.V. ir pieejams perforētos alumīnija/alumīnija blisteros ar pārklājumu pa 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 vai 100x1 tableti; perforētos alumīnija/alumīnija blisteros pa 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 vai 100x1 tableti vai ABPE pudelēs ar polipropilēna aizdari vai bērniem neatveramu polipropilēna aizdari un silikagela sausinātāju pa 30 vai 100 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

- Lūdzu sekojiet instrukcijai kā izņemt tableti no blistera plāksnītes, kas sniegta uz kārtona kārbīņas ar blisteriem ar pārklājumu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

TEVA UK Ltd
Brampton Road,

Hampden Park,
Eastbourne,
East Sussex,
BN22 9AG,
Lielbritānija

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem,
Nīderlande

TEVA Santé SA
Rue Bellocier, 89107 Sens
Francija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 731 402 02

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel: +36 1 288 64 00

Malta

L-Irlanda
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Nederland

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

Norge

Teva Norway AB
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007-0(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) 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0) 51 321 740

Ísland

Finnland
ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

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

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) (0) 1977 628500

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <mēnesis GGGG>

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