

**PIELIKUMS I**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

Zāles vairs nav reģistrētas

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel Acino Pharma 75 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

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

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Klopidogrels indicēts pieaugušajiem aterotrombotisku notikumu profilaksei šādos gadījumos:

- 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.

Sīkāku informāciju, lūdzu skatīt apakšpunktā 5.1.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

#### Devas

- Pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem  
Klopidogrelu lieto reizi dienā pa 75 mg ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizes.

Ja deva izlaista:

mazāk nekā 12 stundu laikā pēc parastā laika: pacientiēm nekavējoties jāieņem deva un pēc tam nākamā deva jālieto parastajā laikā; pēc vairāk nekā 12 stundām: pacientiēm nākamā deva jāieņem parastajā laikā un nav atļauts dubultot devu

- Pediatriskā populācija  
Ar efektivitāti saistītu jautājumu dēļ klopidogrelu nav atļauts lietot bērniēm (skatīt apakšpunktu 5.1).
- Nieru funkciju traucējumi  
Ir ierobežota terapeitiska pieredze pacientiēm ar nieru funkciju traucējumiēm (skatīt apakšpunktu 4.4).
- Aknu funkciju traucējumi  
Ir ierobežota terapeitiska pieredze pacientiēm ar vidēji smagu aknu slimību, kam var būt hemorāģiska diatēze (skatīt apakšpunktu 4.4).

- Lietošanas veids
- Iekšķīgai lietošanai.

Preparātu var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

### 4.3 Kontrindikācijas

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

### 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

#### *Asiņošana un hematoloģiski traucējumi*

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

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

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

#### *Nesen pārceiests išēmisks insults*

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

#### *Citohroms P450 2C19 (CYP2C19)*

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

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

#### *Nieru darbības traucējumi*

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

### *Aknu darbības traucējumi*

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

### *Palīgvielas*

Clopidogrel Acino Pharma satur hidrogenētu rīcineļļu, kas var izraisīt gremošanas traucējumus un caureju.

## **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

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

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

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

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

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

*NPL:* ar veselīgiem brīvprātīgiem veiktā klīniskā pētījumā vienlaikus klopidogrela un naproksēna lietošana palielināja asins zudumu slēptas gastrointestinālas asiņošanas dēļ, tomēr mijiedarbības pētījumu trūkuma dēļ ar citiem NPL pašreiz nav skaidrs, vai ir palielināts gastrointestinālas asiņošanas risks, lietojot visus NPL. Tādēļ NPL, tostarp Cox-2 inhibitori un klopidogrels vienlaikus jālieto uzmanīgi (skatīt apakšpunktu 4.4.).

### *Citas vienlaikus lietotas zāles:*

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

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

### *Protonu sūkņa inhibitori (PSI)*

80 mg lielu omeprazola devu lietošana vienu reizi dienā vienlaikus ar klopidogrelu 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 klopidogrelu ir līdzīga.

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

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

Nav pierādījumu, ka citas zāles, kas samazina kuņģa skābes līmeni, piemēram, H<sub>2</sub> blokatori (izņemot cimetidīnu, kas ir CYP2C19 inhibitors) vai antacīdi līdzekļi, ietekmē klopidogrela antiagreganta darbību.

### *Citas zāles:*

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

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

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

Izņemot iepriekš sniegto specifisko informāciju par zāļu mijiedarbību, mijiedarbības pētījumi ar klopidogrelu un dažām pacientiem ar aterosklerotisku slimību bieži lietotām zālēm nav veikti. Tomēr klīniskos pētījumos ar klopidogrelu iesaistītie pacienti vienlaikus saņēma dažādas zāles, tostarp diurētiskos līdzekļus, beta blokatorus, AKEI, kalcija antagonistus, holesterīna līmeni pazeminošus līdzekļus, koronāros vazodilatatorus, pret diabēta līdzekļus (tostarp insulīnu), pretepilepsijas līdzekļus un GPIIb/IIIa antagonistus, un klīniski nozīmīgu nelabvēlīgu mijiedarbību nekonstatēja.

## **4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods**

### *Grūtniecība*

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

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

### *Zīdīšanas periods*

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

## Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem klopidogrelam nav konstatēta ietekme uz auglību.

### 4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

### 4.8 Nevēlamās blakusparādības

#### Klīnisko pētījumu pieredze:

Klopidogrela drošība novērtēta vairāk nekā 1 gadu vai ilgāk. Turpmāk aplūkotas klīniski nozīmīgas blakusparādības, kas novērotas CAPRIE pētījumā. Kopumā 75 mg klopidogrela dienas devas efekts bija salīdzināms ar 325 mg ASS dienas devas efektu CAPRIE pētījumā, neatkarīgi no vecuma, dzimuma un rases. Papildus klīnisko pētījumu pieredzei par blakusparādībām tika ziņots spontāni.

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

CAPRIE pētījumā ar klopidogrelu vai ASS ārstētiem pacientiem kopējā jebkāda veida asiņošanas sastopamība bija 9,3 %. Smagu gadījumu sastopamība klopidogrela un ASS grupā bija līdzīga. Blakusparādības, kas radās klīniskos pētījumos vai par kurām tika ziņots spontāni, norādītas turpmāk tabulā. To biežums raksturots, izmantojot šādus apzīmējumus: bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ). Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Trombocitopēnija, leukopēnija, eozinofīlija	Neitropēnija, arī smaga neitropēnija	Trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP) (skatīt apakšpunktu 4.4), aplastiska anēmija, pancitopēnija, agranulocitoze, smaga trombocitopēnija, granulocitopēnija, anēmija
Imūnās sistēmas traucējumi				Seruma slimība, anafilaktoīdas reakcijas
Psihiskie traucējumi				Halucinācijas, apjukums
Nervu sistēmas traucējumi		Intrakraniāla asiņošana (ziņots par dažiem gadījumiem ar letālu iznākumu), galvassāpes, parestēzija, reibonis		Garšas sajūtas traucējumi
Acu bojājumi		asiņošana acīs (konjunktīvālā, intraokulārā, asiņošana tīklenē)		
Ausu un labirinta bojājumi			Vertigo	

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hematoma			Nopietna asiņošana, operācijas brūces asiņošana, vaskulīts, hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Deguna asiņošana			Elpceļu asiņošana (asiņu sļaušana, plaušu asiņošana), bronhu spazmas, intersticiāls pneimonīts
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Kuņģazarnu trakta asiņošana, caureja, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi	Kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla, gastrīts, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, meteorisms	Retroperitoneāla asiņošana	Kuņģa-zarnu trakta un retroperitoneāla asiņošana ar letālu iznākumu, pankreatīts, kolīts (arī čūlainais vai limfocītisks kolīts), stomatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				Akūta aknu mazspēja, hepatīts, novirzes aknu darbības testos
Ādas un zemādas audu bojājumi	Zilumi	Izsitumi, nieze, asinsizplūdumi ādā (purpura)		Bullozdermatīts (toksiska epidermāla nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, <i>erythema multiforme</i> ), angioneirotiska tūska, eritematozi izsitumi, nātrene, ekzēma, <i>lichen planus</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				Skeleta-muskuļu sistēmas asiņošana (hemartroze), artrīts, artralģija, mialģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Hematūrija		Glomerulonefrīts, palielināts kreatinīna līmenis asinīs
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Asiņošana dūriena vietā			Drudzis
Izmeklējumi		Pagarināts asiņošanas laiks, samazināts neitrofilo leikocītu skaits, samazināts trombocītu skaits		

#### 4.9 Pārdozēšana

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

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

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

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

Klopidogrels ir pirmszāles, un viens no tā metabolītiem inhibē trombocītu agregāciju. Lai veidotos aktīvais metabolīts, kas inhibē trombocītu agregāciju, klopidogrelu jāmetabolizē CYP450 enzīmiem. Klopidogrela aktīvais metabolīts selektīvi inhibē adenozinīdifosfāta (ADF) saistīšanos pie tā trombocītu P2Y<sub>12</sub> receptora un tad notiek ADF mediēta glikoproteīna GPIIb/IIIa kompleksa aktivēšana, tādējādi inhibējot trombocītu agregāciju. Neatgriezeniskas saistīšanās dēļ ietekme uz zāļu iedarbībai pakļautiem trombocītiem saglabājas visu to atlikušo dzīves laiku (apmēram 7 – 10 dienas), un normāla trombocītu darbība atjaunojas atbilstoši trombocītu atjaunošanās ātrumam. Trombocītu agregāciju, ko ierosina citi induktori nevis ADF, arī inhibē trombocītu aktivēšanas palielināšanas bloķēšana, atbrīvojoties ADF.

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

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

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

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

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

Veicot apakšgrupu analīzi pēc slimības (miokarda infarkts, išēmisks insults un PAS), lielāko guvumu (sasniežot statistisko nozīmību p=0,003) novēroja pacientiem, kas bija iekļauti pētījumā PAS dēļ (īpaši tiem, kam anamnēzē bija arī miokarda infarkts) (RRM = 23,7 %; TI: 8,9 - 36,2), un mazāka (statistiski nenozīmīga atšķirība no ASS) – insulta pacientiem (RRM = 7,3 %; TI: -5,7 - 18,7 [p=0,258]). Pacientiem, kas bija iesaistīti pētījumā tikai nesena miokarda infarkta dēļ, 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.



## Pediātriskā populācija

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

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

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

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas un atkārtotas 75 mg dienas devas perorālas lietošanas klopidogrels uzsūcas ātri. Neizmainīta klopidogrela vidējā koncentrācija plazmā (apmēram 2,2 – 2,5 ng/ml pēc vienas 75 mg devas lietošanas perorāli) izveidojās apmēram 45 minūtes pēc lietošanas. Ņemot vērā klopidogrela metabolītu izdalīšanos ar urīnu, uzsūkšanās pakāpe ir vismaz 50%.

### Izkliede

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

### Metabolisms

Klopidogrels tiek plaši metabolizēts aknās. *In vitro* un *in vivo* klopidogrels tiek metabolizēts divos galvenos metabolisma ceļos: vienā darbojas esterāzes un notiek hidrolīze par neaktīvu karboksilskābes atvasinājumu (85% no aprītē esošiem metabolītiem), otrā darbojas daudzi P450 citohromi.

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

Pēc 300 mg lielas piesātināšās klopidogrela 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 <sup>14</sup>C iezīmēta klopidogrela lietošanas cilvēkam 120 h laikā pēc devas lietošanas aptuveni 50% preparāta izdalījās ar urīnu un aptuveni 46% preparāta ar izkārnījumiem. Pēc vienas 75 mg perorālas devas lietošanas klopidogrela eliminācijas pusperiods ir apmēram 6 stundas. Galvenā cirkulējošā (neaktīva) metabolīta eliminācijas pusperiods bija 8 h pēc vienreizējas un atkārtotas lietošanas.

### *Farmakoģenētiskā ietekme*

CYP2C19 iesaistās aktīvā metabolīta un 2-okso-klopidogrela starpmetabolīta veidošanā. Klopidogrela aktīvā metabolīta farmakokinētiskās īpašības un antitrombotiskā 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 klopidogrelu ārstētiem pacientiem ar stabilu 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 klopidogrelu, prospektīvi, randomizēti un kontrolēti nav pētīti. Ir bijušas daudzas retrospektīvas analīzes, tomēr lai vērtētu genotipa ietekmi uz pacientiem, kas ārstēti ar klopidogrelu, ir veikti šādi pētījumi: CURE (n = 2721), CHARISMA (n = 2428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477) un ACTIVE-A (n = 601), kā arī daudzi publicēti grupu pētījumi.

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

Pētījumā CHARISMA un vienā grupas pētījumā (*Simon*) lielāka gadījumu sastopamība tika novērota tikai starp 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 analizēm nebija pietiekami plaša.

### Īpašas slimnieku grupas

Klopidogrela aktīvā metabolīta farmakokinētika šīm īpašām slimnieku grupām nav zināma.

#### *Nieru darbības traucējumi*

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

#### *Aknu darbības traucējumi*

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

#### *Rase*

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

### **5.3 Preklīniskie dati par drošību**

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

*Tabletes kodols:*

Makrogols 6000

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

A tipa krospovidons

Hidrogenēta rīcinēļa

*Apvalks:*

Makrogols 6000

Etilceluloze (E462)

Titāna dioksīds (E171)

### **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt oriģinālā blisterī, sargāt no mitruma.

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

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

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Acino Pharma GmbH

Am Windfeld 35

83714 Miesbach

Vācija

## **8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

EU/1/09/549/001-007

## **9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

21.09.2009

## 10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

Zāles vairs nav reģistrētas

## **PIELIKUMS II**

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

Zāles vairs nav reģistrētas

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Acino AG  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Vācija

## B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

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

Recepšu zāles.

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

Nav piemērojama.

- **CITI NOSACĪJUMI**

*Farmakovigilances sistēma*

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

*Riska vadības plāns*

Nav piemērojams.

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

*PSUR*

PSUR iesniegšanas laikam jāatbilst atsauces produkta PSUR laikam.

**PIELIKUMS III**  
**MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

Zāles vairs nav reģistrētas



**A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

Zāles vairs nav registrētas

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Clopidogrel Acino Pharma 75 mg apvalkotās tabletes  
Klopidogrels (*clopidogrelum*)

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

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

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

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

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

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

#### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā blisterī, sargāt no mitruma.

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

Acino Pharma GmbH  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

EU/1/09/549/001  
EU/1/09/549/002  
EU/1/09/549/003  
EU/1/09/549/004  
EU/1/09/549/005  
EU/1/09/549/006  
EU/1/09/549/007

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

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

Clopidogrel Acino Pharma 75 mg

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Clopidogrel Acino Pharma 75 mg apvalkotās tabletes  
Klopidogrels (*clopidogrelum*)

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Acino Pharma GmbH

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**5. CITA**

Zāles vairs nav reģistrētas

**B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

Zāles vairs nav reģistrētas

## LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

### **Clopidogrel Acino Pharma 75 mg apvalkotās tabletes** Klopidogrels (*clopidogrelum*)

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.**

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

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

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

### **1. KAS IR CLOPIDOGREL ACINO PHARMA UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO**

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

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

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

- Jums ir slimība, kuras gadījumā artērijās kļūst cietas (saukta arī par aterosklerozī) un
- Jums agrāk ir bijusi sirdslēkme, insults vai slimība, ko sauc par perifērisko artēriju slimību (traucēta asins plūsma rokās vai kājās, ko izraisa asinsvadu nosprostošanās).

### **2. PIRMS CLOPIDOGREL ACINO PHARMA LIETOŠANAS**

#### **Nelietojiet Clopidogrel Acino Pharma šādos gadījumos**

Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret klopidogrelu vai kādu citu Clopidogrel Acino Pharma 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 Acino Pharma lietošanas konsultējieties ar ārstu.

#### **Īpaša piesardzība, lietojot Clopidogrel Acino Pharma, nepieciešama šādos gadījumos:**

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

Ja Jums ir asiņošanas risks, piemēram,

- slimība, kas rada iekšējas asiņošanas risku (piemēram, kuņģa čūla);
- asins slimība, kas rada iekšējas asiņošanas iespēju (audu, orgānu vai locītvu asiņošana);
- nesen bijusi nopietna trauma,
- nesen veikta operācija (tostarp stomatoloģiska),
- plānota operācija (tostarp stomatoloģiska) turpmāko 7 dienu laikā.

Ja Jums ir bijis asiņu receklis smadzeņu artērijā (išēmisks insults), kas radies pēdējo septiņu dienu laikā.

Ja Jums ir nieru vai aknu slimība.

Kamēr lietojat Clopidogrel Acino Pharma:

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 iegriezāt sev vai savainojat sevi, var paiet ilgāks laiks nekā parasti līdz asiņošana apstājas. Tas ir saistīts ar Jūsu zāļu darbību, jo tās kavē asins recekļa veidošanos. Sīku iegriezumu vai ievainojumu gadījumā, piemēram, iegriezot sev skujoties, tas parasti nav jāņem vērā. Tomēr, ja Jūs uztrauc Jūsu asiņošana, Jums uzreiz jāsazinās ar savu ārstu (skatīt apakšpunktu 4 IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS).

Jūsu ārsts var Jums veikt asins analīzes.

### **Bērni un pusaudži**

Clopidogrel Acino Pharma 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 Acino Pharma 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 norītošu muskuļu vai locītavu slimību ārstēšanai,
- heparīnu vai citas injicējamas zāles, ko lieto asins recēšanas mazināšanai,
- omeprazolu, esomeprazolu vai cimetidīnu – zāles kuņģa darbības traucējumu ārstēšanai,
- flukonazolu, vorikonazolu, ciprofloksacīnu vai hloramfenikolu – zāles bakteriālas un sēnīšu infekcijas ārstēšanai,
- fluoksetīnu, fluvoksamīnu vai moklobemīdu - zāles depresijas ārstēšanai,
- karbamazepīnu vai okskarbazepīnu – zāles dažu epilepsijas veidu ārstēšanai,
- tiklopidīnu, citus antiagregantus.

Acetilsalicilskābe - viela, 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 Acino Pharma lietošana kopā ar uzturu**

Clopidogrel Acino Pharma var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

### **Grūtniecība un zīdīšanas periods**

Preparātu grūtniecības laikā labāk nelietot.

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

Šo zāļu lietošanas laikā Jums nav atļauts zīdīt bērnu. Ja Jūs zīdāt bērnu vai plānojat zīdīšanu, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

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

### **Svarīga informācija par kādu no Clopidogrel Acino Pharma sastāvdaļām**

Clopidogrel Acino Pharma satur hidrogenētu rīcinellu, kas var izraisīt kuņģa darbības traucējumus vai caureju.

## **3. KĀ LIETOT CLOPIDOGREL ACINO PHARMA**

Vienmēr lietojiet Clopidogrel Acino Pharma tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Parastā deva ir viena 75 mg Clopidogrel Acino Pharma tablete dienā, lietojot iekšķīgi ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm un vienā un tai pašā laikā katru dienu.

Jums jālieto Clopidogrel Acino Pharma, kamēr ārsts Jums to paraksta.

### **Ja esat lietojis vairāk Clopidogrel Acino Pharma nekā noteikts**

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

### **Ja esat aizmirsis lietot Clopidogrel Acino Pharma**

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

### **Ja Jūs pārtraucat lietot Clopidogrel Acino Pharma**

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

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

## **4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS**

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

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

- ļoti bieži (skar vairāk nekā 1 lietotāju no 10);
- bieži (skar 1 līdz 10 lietotājus no 100);
- retāk (skar 1 līdz 10 lietotājus no 1000);
- reti (skar 1 līdz 10 lietotājus no 10 000);
- ļoti reti (skar mazāk nekā 1 lietotāju no 10 000);



- nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

### **Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas**

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

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

### **Ja Jums Clopidogrel Acino Pharma lietošanas laikā rodas ilgstoša asiņošana.**

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

### **Citas blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot Clopidogrelu Acino Pharma:**

Biežas blakusparādības:

caureja, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi vai grēmas.

Retākas blakusparādības:

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

Retas blakusparādības:

vertigo.

Ļoti retas blakusparādības:

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

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

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

## **5. KĀ UZGLABĀT CLOPIDOGREL ACINO PHARMA**

Uzglabāt oriģinālā blisterī, sargāt no mitruma.

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

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

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

Zāles nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiet farm

## 6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

### Ko Clopidogrel Acino Pharma satur

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

Citas sastāvdaļas ir:

*Tabletes kodols:*

makrogols 6000

mikrokristāliskā celuloze (E460)

A tipa krospovidons

hidrogenēta rīcineļļa

*Apvalks:*

makrogols 6000

etilceluloze (E462)

titāna dioksīds (E171)

### Clopidogrel Acino Pharma ārējais izskats un iepakojums

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

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Acino Pharma GmbH

Am Windfeld 35

83714 Miesbach

Vācija

### Ražotājs

Acino AG

Am Windfeld 35

83714 Miesbach

Vācija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieku.

### Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi akceptēta

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

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