

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel BGR 75 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katra apvalkotā tablete satur 108,125 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Rozā, apaļa un nedaudz izliekta apvalkota tablete.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Aterotrombozes notikumu sekundāra profilakse

Klopidogrels indicēts:

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

Aterotrombozes un trombembolijas notikumu profilakse pacientiem ar priekškambaru mirgošanu

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

Stikāku informāciju, lūdzu 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:

- Bez ST segmenta pacēluma (nestabila stenokardija vai miokarda infarkts bez Q zoba): ārstēšana ar klopidogrelu jāsāk, lietojot vienreiz 300 mg piesātinošo devu un pēc tam turpinot lietot 75 mg reizi dienā (kopā ar acetilsalicilskābi (ASS) 75 – 325 mg dienā). Tā kā lielākas ASS devas radīja lielāku asiņošanas risku, nav ieteicams lietot par 100 mg lielāku ASS devu. Optimālais

ārstēšanas ilgums nav noteikts. Klīniskā pētījuma dati apstiprina 12 mēnešu lietošanas ilgumu, un maksimālo ieguvumu novēroja pēc 3 mēnešiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

- Akūts miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu: klopidogrels jālieto pa 75 mg vienu reizi dienā, sākot ar 300 mg piesātinošo devu, kopā ar ASS un trombolītiskiem līdzekļiem vai bez tiem. Pacienti, kas vecāki par 75 gadiem, klopidogrela lietošanu sāk bez piesātinošās devas. Kombinētu terapiju jāsāk, cik ātri iespējams pēc simptomu parādīšanās un jāturpina vismaz četras nedēļas. Ieguvums pēc klopidogrela un ASS kombinācijas četru nedēļu ilgas lietošanas šai indikācijai nav pētīts (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

Ja deva izlaista:

- mazāk nekā 12 stundas pēc paredzētā 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 klopidogrelu nav atļauts lietot bērniem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nieru funkciju traucējumi

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

Aknu funkciju traucējumi

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

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Zāles var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asiņošana un hematoloģiski traucējumi

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

Ja pacientam jāveic plānveida operācija un antitrombocitāra iedarbība īslaicīgi nav vēlama,

klopidogrela lietošana jāpārtrauc 7 dienas pirms operācijas. Pacientam jāinformē ārsts un zobārsts par klopidogrela lietošanu pirms operācijas plānošanas un pirms jaunu zāļu lietošanas. Klopidogrels pagarina asinštecības laiku un tas uzmanīgi jālieto pacientiem, kam ir bojājumi ar tieksmi asiņot (īpaši gastrointestināli un intraokulāri).

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

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.

Iegūta hemofīlija

Pēc klopidogrela 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 klopidogrela lietošana.

Nesen pārceists 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 4.5. apakšpunktā CYP2C19 inhibitoru sarakstu, skatīt arī 5.2 apakšpunktu).

CYP2C8 substrāti

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

Krusteniskas reakcijas starp tiēnpiridīniem

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

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

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

Palīgvielas

Clopidogrel BGR satur laktozi. Pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju šīs zāles nevajadzētu lietot.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

Perorāli antikoagulanti: nav ieteicams vienlaikus lietot klopidogrelu un perorālus antikoagulantus, jo tas var pastiprināt asiņošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lai gan pacientiem, 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, ka vienlaikus lieto glikoproteīna IIb/IIIa inhibitorus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

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

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

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

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

Citas vienlaikus lietotas zāles:

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 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

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

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

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, H2 blokatori vai antacīdi līdzekļi, ietekmē klopidogrela antiagreganta iedarbību.

Pastiprināta pretretrovīrusu terapija (*anti-retroviral therapies*, ART)

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

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

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

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

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

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

Izņemot iepriekš sniegto specifisko informāciju par zāļu mijiedarbību, mijiedarbības pētījumi ar klopidogrelu un dažām pacientiem ar aterosklerotisku slimību bieži lietotām zālēm nav veikti. Tomēr klīniskajos pētījumos ar klopidogrelu iesaistītie pacienti vienlaikus saņēma dažādas zāles, tostarp diurētiskos līdzekļus, bēta blokatorus, AKEI, kalcija antagonistus, holesterīna līmeni pazeminošus līdzekļus, koronāros vazodilatatorus, pretdiabēta līdzekļus (tostarp insulīnu), pretepilepsijas līdzekļus

un GPIIb/IIIa antagonistus, un klīniski nozīmīgu nelabvēlīgu mijiedarbību nekonstatēja.

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

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

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

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem klopidogrelam nav konstatēta ietekme uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par drošumu

Klopidogrela drošums novērtēts vairāk nekā 44 000 pacientiem, kas piedalījās klīniskajos pētījumos, ieskaitot vairāk kā 12 000 pacientu, kas tika ārstēti 1 gadu vai ilgāk. Kopumā 75 mg klopidogrela dienas devas efekts bija salīdzināms ar 325 mg ASS dienas devas efektu CAPRIE pētījumā, neatkarīgi no vecuma, dzimuma un rases. Turpmāk aplūkotas klīniski nozīmīgas blakusparādības, kas novērotas pētījumos CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT un ACTIVE-A. Papildus klīnisko pētījumu pieredzei par blakusparādībām tika ziņots spontāni.

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

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

CURE pētījumā nenovēroja masīvas asiņošanas biežuma palielināšanos, lietojot klopidogrelu + 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, notikuma sastopamības biežums bija 9,6% klopidogrela + ASS grupā un 6,3% placebo + ASS grupā.

CLARITY pētījumā bija vispārēja asiņošanas palielināšanās klopidogrela un 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.

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos vai par kurām tika ziņots spontāni, norādītas turpmāk tabulā. To biežums raksturots, izmantojot šādus apzīmējumus: bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti, nav zināmi*
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Trombocitopēnija, leikopēnija, eozinofilija	Neitropēnija, arī smaga neitropēnija	Trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP) (skatīt 4.4 apakšpunktu), aplastiska anēmija, pancitopēnija, agranulocitoze, smaga trombocitopēnija, iegūta A hemoflija, granulocitopēnija, anēmija
Sirds funkcijas traucējumi				<i>Kounis</i> sindroms (vazospastiska alerģiska stenokardija/alergisks miokarda infarkts) saistībā ar paaugstinātas jutības reakciju pret klopidogrelu*
Imūnās sistēmas traucējumi				Seruma slimība, anafilaktoīdas reakcijas, krusteniska zāļu paaugstinātas jutības reakcija pret tiēnpiridīniem (piemēram, tiklopidīnu, prazugrelu) (skatīt 4.4 apakšpunktu)*, insulīna autoimūnais sindroms, kas var izraisīt smagu hipoglikēmiju, īpaši pacientiem ar HLA DRA4 apakštipu

				(biežāk sastopams japāņu populācijā)*
Psihiskie traucējumi				Halucinācijas, apjukums
Nervu sistēmas traucējumi		Intrakraniāla asiņošana (ziņots par dažiem gadījumiem ar letālu iznākumu), galvassāpes, parestēzija, reibonis		Garšas sajūtas traucējumi, ageizija
Acu bojājumi		Asiņošana acīs (konjunktīvālā, intraokulārā, asiņošana tīklenē)		
Ausu un labirinta bojājumi			Vertigo	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hematoma			Nopietna asiņošana, operācijas brūces asiņošana, vaskulīts, hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	Deguna asiņošana			Elpceļu asiņošana (asiņu spļaušana, plaušu asiņošana), bronhu spazmas, intersticiāls pneimonīts, eozinofīla pneimonija
Kuņģa- zarnu trakta traucējumi	Kuņģa- zarnu trakta asiņošana, caureja, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi	Kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla, gastrīts, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, flatulence	Retroperitoneāla asiņošana	Kuņģa- zarnu trakta un retroperitoneāla asiņošana ar letālu iznākumu, pankreatīts, kolīts (arī čūlains vai limfocitārs 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)		Bullozs dermatīts (toksiska epidermāla nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, erythema multiforme), akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AÇEP), angioneirotiska tūska, zāļu izraisīts paaugstinātas jutības sindroms, zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofīliju un

				sistēmiskiem simptomiem (DRESS - <i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i>), eritematozi vai eksfoliatīvi izsitumi, nātrene, ekzēma, lichen planus
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			Ginekomastija	
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 neitrofīlo leukocītu skaits, samazināts trombocītu skaits		

* Informācija attiecas uz klopidoģrelu ar biežumu "nav zināmi".

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klopidoģrela pārdozēšana var izraisīt asinesteces laika pagarināšanos un turpmākas hemorāģiskas komplikācijas. Ja vērojama asiņošana, jāveic atbilstoša ārstēšana. Klopidoģrela farmakoloģiskai iedarbībai antidots nav atrasts. Ja nekavējoties jākorģģ pagarinātais asinesteces laiks, trombocītu transfūzija var novērst klopidoģrela iedarbību.

5. FARMAKOLOģISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeģtiskā grupa: Antitrombotiskie līdzekģģ, trombocģģtu agregācijas inhibitori, izņemot heparģģnu, ATģģ kods: B01AC-04.

Darbģģbas 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 mediēta glikoproteīna GPIIb/IIIa kompleksa aktivēšana, tādējādi inhibējot trombocītu agregāciju. Neatgriezeniskas saistīšanās dēļ ietekme uz zāļu iedarbībai pakļautiem trombocītiem saglabājas visu to atlikušo dzīves laiku (apmēram 7 – 10 dienas), un normāla trombocītu funkcija atjaunojas atbilstoši trombocītu atjaunošanās ātrumam. Trombocītu agregāciju, ko izraisa citi induktori nevis ADF, arī inhibē trombocītu aktivēšanas palielināšanas bloķēšana, atbrīvojoties ADF.

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

Farmakodinamiskā iedarbība

Atkārtota 75 mg devas lietošana ievērojami nomāca ADF inducētu trombocītu agregāciju no pirmās dienas; nomākums progresīvi palielinājās un sasniedz līdzsvaru laikā no 3. līdz 7. dienai. Līdzsvara koncentrācijā vidējais inhibīcijas līmenis, kas novērots lietojot 75 mg dienā, bija 40 – 60%. Trombocītu agregācija un asinstece 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 pacientu: 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 randomizēti saņēma klopidogrelu 75 mg dienā vai ASS 325 mg dienā un tika novēroti 1 – 3 gadus. Miokarda infarkta apakšgrupā vairums pacientu saņēma ASS dažas pirmās dienas pēc akūta miokarda infarkta.

Klopidogrels nozīmīgi mazināja jaunu išēmisku notikumu sastopamību (kombinēts miokarda infarkta, išēmiska insulta un vaskulāras nāves rezultāts), salīdzinot ar ASS. Veicot analīzi pēc nepieciešamā ārstēto pacientu skaita, 939 notikumus novēroja klopidogrela grupā un 1020 notikumus – ASS grupā (relatīvā riska mazināšanās (RRM) 8,7%, [95% TI: 0,2 – 16,4]; p = 0,045), kas nozīmē, ka uz katrēm 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 nenozīmīga atšķirība no ASS) – insulta pacientiem (RRM = 7,3%; TI: –5,7 – 18,7 [p=0,258]). Pacientiem, kas bija iesaistīti pētījumā tikai nesena miokarda infarkta dēļ, klopidogrels bija skaitliski vājāks, bet nebija statistiski nozīmīgas atšķirības no ASS (RRM = –4,0%; TI: –22,5 – 11,7 [p=0,639]). Turklāt veicot apakšgrupu analīzi pēc vecuma, konstatēja, ka klopidogrela labvēlīgā ietekme par 75 gadiem vecākiem pacientiem bija mazāka nekā novērots ≤ 75 g.v. pacientiem.

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

Akūts koronārs sindroms

CURE pētījumā bija iekļauti 12 562 pacienti ar akūtu koronāru sindromu bez ST segmenta pacēluma (nestabila stenokardija vai miokarda infarkts bez Q zoba), kas stacionēti 24 h laikā kopš jaunākās

sāpju epizodes sākuma vai išēmijas simptomu rašanās. Pacienti bija jābūt jaunai išēmijai atbilstošām EKG pārmaiņām vai palielinātam sirds enzīmu, vai troponīna I vai T līmenim vismaz 2 reizes virs augšējās normas robežas. Pacienti randomizēti saņēma klopidogrelu (300 mg piesātinošā deva, pēc tam 75 mg dienā, N = 6259) vai placebo (N = 6303), abus preparātus lietoja kombinācijā ar ASS (75 – 325 mg reizi dienā) un citiem standartterapijas līdzekļiem. Pacientus ārstēja līdz 1 gadam ilgi. CURE pētījumā 823 pacienti (6,6%) vienlaikus saņēma ārstēšanu ar GPIIb/IIIa receptoru antagonistu. Heparīnus lietoja vairāk nekā 90% pacientu, un relatīvā asiņošanas sastopamība starp klopidogrela un placebo grupām nozīmīgi nemainījās, vienlaikus lietojot heparīnu.

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

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

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

Grupās ar atšķirīgiem raksturlielumiem (piemēram, nestabila stenokardija vai MI bez Q zoba, zems vai augsts riska līmenis, cukura diabēts, revaskularizācijas nepieciešamība, vecums, dzimums u.c.) iegūtie rezultāti bija līdzīgi primārās analīzes rezultātiem. Konkrēti, 2172 pacientu (17% kopējās CURE populācijas), kuriem bija veikta stenta ievietošana (Stent-CURE), post-hoc analīzes dati parādīja, ka klopidogrels salīdzinājumā ar placebo izraisīja nozīmīgu RRM par 26,2%, kas ir labāks ko-primārais vērtējams raksturlielums klopidogrelam (KV nāve, MI, insults), kā arī nozīmīgu otro vērtējamo ko-primāro raksturlielumu (KV nāve, MI, insults vai refraktāra išēmija) RRM par 23,9%. Turklāt šajā pacientu apakšgrupā nebija īpašu ar klopidogrela drošumu saistītu problēmu. Tādējādi šīs apakšgrupas rezultāti sakrīt ar vispārējiem pētījuma rezultātiem.

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

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

CLARITY pētījumā tika iekļauts 3491 pacients 12 stundu laikā pēc MI ar ST segmenta pacēlumu sākšanās un kam tika plānota trombolītiskas terapijas lietošana. Pacienti saņēma klopidogrelu (300 mg piesātinošā deva, pēc tam 75 mg dienā, n=1752) vai placebo (n=1739), abus kombinācijā ar ASS (150 – 325 mg piesātinošā deva, pēc tam 75 – 162 mg dienā), fibrinolītisku līdzekli un, ja tas bija piemērots, ar heparīnu. Pacienti tika novēroti 30 dienas. Primāri vērtētais raksturlielums bija kombinēts – nosprostotā ar infarktu saistītā artērija pirms izrakstīšanas veiktā angiogrammā vai nāve, vai atkārtots MI pirms koronārās angiogrāfijas. Pacienti, kam netika veikta angiogrāfija, primāri vērtētais raksturlielums bija nāve vai atkārtots miokarda infarkts pēc 8 dienām vai pēc izrakstīšanās no slimnīcas. Pacientu grupā bija iekļauti 19,7% sieviešu un 29,2% pacientu ≥ 65 gadu vecuma. Visi 99,7% pacientu saņēma fibrinolītiskus līdzekļus (fibrīna specifiskus: 68,7%, nefibrīna specifiskus:

31,1%), 89,5% - heparīnu, 78,7% bēta blokatorus, 54,7% AKE inhibitorus un 63% statīnus.

Piecpadsmit procenti (15%) pacientu klopidogrela grupā un 21,7% placebo grupā sasniedza primāro vērtēto raksturlielumu, kas deva absolūtu samazināšanos par 6,7% un krusteniskās attiecības samazināšanos par 36% par labu klopidogrelam (95% TI: 24 - 47%; $p < 0,001$), galvenokārt saistībā ar nosprostoto infarkta skarto artēriju samazināšanos. Šis ieguvums bija visās iepriekš norādītās apakšgrupās, ietverot pacienta vecumu un dzimumu, infarkta lokalizāciju un lietotā fibrinolītiskā līdzekļa vai heparīna veidu.

Ar 2x2 koeficientu modelētā COMMIT pētījumā tika iekļauti 45 852 pacienti ar MI simptomiem vai aizdomām par to ar EKG novirzēm (piemēram, ST pacēlums, ST depresija vai kūlīša kreisā zara blokāde) 24 stundas pēc rašanās. Pacienti saņēma klopidogrelu (75 mg dienā, $n=22\ 961$) vai placebo ($n=22\ 891$) kombinācijā ar ASS (162 mg dienā) 28 dienas vai līdz izrakstīšanai no slimnīcas. Papildus primārie vērtētie raksturlielumi bija jebkāda cēloņa nāve un atkārtota infarkta vai insulta pirmā rašanās vai nāves iestāšanās. Grupa sastāvēja no 27,8% sieviešu, 58,4% pacientu ≥ 60 gadu vecumam (26% ≥ 70 gadu vecumam) un 54,5% pacientu, kas saņēma fibrinolītiskus līdzekļus.

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

P2Y₁₂ inhibitoru deeskalācija AKS gadījumā

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

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

TOPIC (Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome)

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

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

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

notikumi, kas tika definēti kā atbilstoši jebkādi BARC pakāpei, radās 30 pacientiem (9,3%) deeskalētās DAPT grupā un 76 pacientiem (23,5%) nemainītās DAPT grupā ($p < 0,01$).

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

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

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

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

Priekškambaru mirgošana

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

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

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

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

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

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

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

Pacientu, kas sasniedza primāro rezultātu (laiks līdz pirmajam insultam, MI, sistēmiskai ne-CNS embolijai vai asinsvadu patoloģiju izraisītai nāvei), skaits bija 832 (22,1%) ar klopidogrelu + ASS ārstētajā grupā un 924 (24,4%) placebo + ASS grupā (relatīvais 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 klopidogrelu + 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, klopidogrels tika vērtēts, lietojot secīgas 0,01, 0,1 un 0,2 mg/kg lielas devas jaundzimušajiem un zīdaiņiem un 0,15 mg/kg lielas devas tikai jaundzimušajiem. Lietojot 0,2 mg/kg lielu devu, vidējā sasniegtā procentuālā inhibīcija bija 49,3% (5 μ mol ADF izraisīta trombocītu agregācija), kas līdzīga tai, kāda novērota pieaugušajiem, kuri lieto pa 75 mg klopidogrel 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 4.2. apakšpunktu). Gan klopidogrela, gan placebo grupā visbiežāk aprakstītā nevēlamā blakusparādība bija asiņošana, tomēr abās grupās asiņošanas sastopamība nozīmīgi neatšķīrās. Šī pētījuma ilgstošajā drošuma novērojumu periodā 26 pacienti, kuriem viena gada vecumā joprojām bija šunts, klopidogrelu saņēma līdz 18 mēnešu vecumam. Šī pētījuma ilgstošo novērojumu laikā jauni ar drošumu saistīti jautājumi neradās.

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

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

Izkliede

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

Biotransformācija

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

Klopidogrels vispirms tiek metabolizēts par 2-okso-klopidogrela starpmetabolītu. Turpmākā 2-okso-klopidogrela starpmetabolīta metabolismā rodas aktīvs metabolīts, klopidogrela tiola atvasinājums. Aktīvo metabolītu veido pārsvarā CYP1A2, CYP2B6 un CYP3A4. Aktīvais tiola metabolīts, kas izolēts *in vitro*, ātri un neatgriezeniski saistās pie trombocītu receptoriem, inhibējot trombocītu agregāciju.

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

Farmakoģenētiskā ietekme

CYP2C19 iesaistās aktīvā metabolīta un 2-okso-klopidogrela starpmetabolīta veidošanā. Klopidogrela aktīvā metabolīta farmakokinētiskās īpašības un antitrombotiskā 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 μ M ADF) bija 24% (pēc 24 stundām) un 37% (5. dienā), salīdzinot ar 39% (pēc 24 stundām) un 58% (5. dienā) TAI plašajiem metabolizētājiem un 37% (pēc 24 stundām) un 60% (5. dienā) vidējiem metabolizētājiem. Kad vājie metabolizētāji saņēma 600 mg/150 mg shēmu, aktīvā metabolīta iedarbības intensitāte bija lielāka nekā izmantojot 300 mg/75 mg shēmu. Turklāt TAI bija 32% (pēc 24 stundām) un 61% (5. dienā), kas bija izteiktāka nekā vājajiem metabolizētājiem, kas saņēma 300 mg/75 mg shēmu, un bija līdzīga tai, ko novēroja citās CYP2C19 metabolizētāju grupās, kas saņēma 300 mg/75 mg shēmu. Klīnisko rezultātu pētījumu laikā piemērota devu shēma šai pacientu populācijai nav noteikta.

Atbilstoši iepriekš minētajiem rezultātiem, metaanalīzes rezultāti, kas ietver sešus pētījumus par 335 ar klopidogrelu ārstētiem pacientiem ar stabili aktīvās vielas koncentrāciju organismā, ir pierādījuši, ka salīdzinājumā ar plašajiem metabolizētājiem vidējiem un vājiem metabolizētājiem aktīvā metabolīta iedarbības intensitāte samazinās par attiecīgi 28% un 72%, kamēr trombocītu agregācijas inhibīcija

(5 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 pētīta. 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 notikumu 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 notikumu sastopamība netika novērota.

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

Īpašas pacientu grupas

Klopidogrela aktīvā metabolīta farmakokinētika šīm īpašām pacientu grupām nav zināma.

Nieru darbības traucējumi

Pēc atkārtotas klopidogrela lietošanas 75 mg dienas devā cilvēkiem ar smagu nieru slimību (kreatinīna klīrens 5 – 15 ml/min) ADF izraisītas trombocītu agregācijas nomākšana bija vājāka (25%) nekā novērota veselīgiem cilvēkiem, lai gan asinesteces 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 asinesteces laika pagarināšanās arī bija līdzīga abās grupās.

Rase

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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.

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

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

Laktoze

Mikrokristāliska celuloze

Preželatinizēta kukurūzas ciete

Makrogols 6000

Hidrogenēta rīcineļļa

Apvalks:

Hipromeloze (E464)

Titāna dioksīds (E171)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Talks

Propilēnglikols

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Blisteris (OPA/Al/PVH-Al)

3 gadi.

ABPE pudele

3 gadi.

Pēc pudeles pirmās atvēršanas, zāles jāizlieto 2 mēnešu laikā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Blisteris (OPA/Al/PVH-Al)

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

ABPE pudele

Pirms atvēršanas:

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Pēc atvēršanas:

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Kastītes ar 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 un 100 apvalkotajām tabletēm OPA/AI/PVH-AI blisteriepakojumā.

ABPE pudele (tilpums: 15 ml), PP vāciņš ar desikantu: 30 apvalkotās tabletes kastītē.
ABPE pudele (tilpums 150 ml), PP vāciņš ar desikantu: 500 apvalkotās tabletes kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Laboratoires BIOGARAN
15, boulevard Charles de Gaulle
92707 Colombes Cedex
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

Blisterim

7 apvalkotās tabletes: EU/1/09/558/001
14 apvalkotās tabletes: EU/1/09/558/002
28 apvalkotās tabletes: EU/1/09/558/003
30 apvalkotās tabletes: EU/1/09/558/004
50 apvalkotās tabletes: EU/1/09/558/005
56 apvalkotās tabletes: EU/1/09/558/006
60 apvalkotās tabletes: EU/1/09/558/007
84 apvalkotās tabletes: EU/1/09/558/008
90 apvalkotās tabletes: EU/1/09/558/009
100 apvalkotās tabletes: EU/1/09/558/010

Pudelei

30 apvalkotās tabletes: EU/1/09/558/011
500 apvalkotās tabletes: EU/1/09/558/012

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/ PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 21. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 8. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotājs, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovēnija

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
ul. Równoległa 5
02-235 Warszawa
Polija

KRKA - FARMA d.o.o.
V. Holjevca 20/E
10450 Jastrebarsko
Horvātija

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 (PSUR)

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

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

- Riska pārvaldības plāns (RPP)

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS
MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE/blisteriem un pudelei

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel BGR 75 mg apvalkotās tabletes

clopidogrel

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi.

Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotā tablete

Blisterim

7 apvalkotās tabletes

14 apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes

50 apvalkotās tabletes

56 apvalkotās tabletes

60 apvalkotās tabletes

84 apvalkotās tabletes

90 apvalkotās tabletes

100 apvalkotās tabletes

Pudelei

30 apvalkotās tabletes

500 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pudelei

Pēc pudeles pirmās atvēršanas, zāles jāizlieto 2 mēnešu laikā.

Atvēršanas datums: _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Blisterim

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

Pudelei

Pirms atvēršanas:

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Pēc atvēršanas:

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Laboratoires BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle - 92707 Colombes Cedex, Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

Blisterim

7 apvalkotās tabletes: EU/1/09/558/001

14 apvalkotās tabletes: EU/1/09/558/002

28 apvalkotās tabletes: EU/1/09/558/003

30 apvalkotās tabletes: EU/1/09/558/004

50 apvalkotās tabletes: EU/1/09/558/005

56 apvalkotās tabletes: EU/1/09/558/006

60 apvalkotās tabletes: EU/1/09/558/007

84 apvalkotās tabletes: EU/1/09/558/008

90 apvalkotās tabletes: EU/1/09/558/009

100 apvalkotās tabletes: EU/1/09/558/010

Pudelei

30 apvalkotās tabletes: EU/1/09/558/011

500 apvalkotās tabletes: EU/1/09/558/012

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Clopidogrel BGR 75 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel BGR 75 mg apvalkotās tabletes

clopidogrel

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Laboratoires BIOGARAN

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

UZLĪME PUDELEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel BGR 75 mg apvalkotās tabletes

clopidogrel

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi.

Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotā tablete

500 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc pudeles pirmās atvēršanas, zāles jāizlieto 2 mēnešu laikā.

Atvēršanas datums: _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Pirms atvēršanas:

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Pēc atvēršanas:

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Laboratoires BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle - 92707 Colombes Cedex, Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/09/558/012

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<Nav piemērojams.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

<Nav piemērojams.>

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
UZLĪME PUDELEI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Clopidogrel BGR 75 mg apvalkotās tabletes

clopidogrel

Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc atvēršanas:

Izlietot 2 mēnešu laikā.

Atvēršanas datums: _____

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

30 apvalkotās tabletes

6. CITA

Satur arī laktozi.

Laboratoires BIOGARAN

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Clopidogrel BGR 75 mg apvalkotās tabletes clopidogrel

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

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, 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 BGR un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Clopidogrel BGR lietošanas
3. Kā lietot Clopidogrel BGR
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Clopidogrel BGR
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Clopidogrel BGR un kādam nolūkam tās lieto

Clopidogrel BGR satur klopidogrelu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par antitrombocitāriem līdzekļiem. Trombocīti ir ļoti mazi asins formelelementi, kas salīp kopā asinsreces procesā. Novēršot šo salīpšanu, antitrombocitārie līdzekļi mazina asins recekļa veidošanās iespēju (procesu, ko sauc par trombozi).

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

Clopidogrel BGR 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 aterosklerozi) un
- Jums agrāk ir bijusi sirdslēkme, insults vai slimība, ko sauc par perifērisko artēriju slimību.
- Jums ir bijušas stipras sāpes krūtīs, ko sauc par nestabilu stenokardiju vai miokarda infarktu (sirdslēkmi). Šī traucējuma ārstēšanai ārsts var būt Jums nosprostotā vai sašaurinātajā artērijā ievietojis stentu, lai atjaunotu efektīvu asins plūsmu. Jums jālieto arī acetilsalicilskābe (viela, kas ir daudzu sāpju un drudzi mazinošu zāļu sastāvā, to lieto arī asins sarecēšanas novēršanai).
- Jums ir neregulāra sirds darbība 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 antikoagulant” ir daudz efektīvāki par acetilsalicilskābi vai kombinētu Clopidogrel BGR un acetilsalicilskābes lietošanu. Jūsu ārstam Clopidogrel BGR plus acetilsalicilskābe jānozīmē, ja Jūs nevarat lietot „perorālos antikoagulantus” un neesat pakļauts masīvas asiņošanas riskam.

2. Kas Jums jāzina pirms Clopidogrel BGR lietošanas

Nelietojiet Clopidogrel BGR šādos gadījumos:

- Ja Jums ir alerģija pret klopidogrelu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu 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 BGR lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

- Ja Jums ir asiņošanas risks, piemēram,
 - slimība, kas Jums rada iekšējas asiņošanas risku (piemēram, kuņģa čūla);
 - asins slimība, kas rada iekšējas asiņošanas iespēju (audu, orgānu vai locītavu asiņošana);
 - nesen bijusi nopietna trauma,
 - nesen veikta operācija (tostarp stomatoloģiska),
 - plānota operācija (tostarp stomatoloģiska) turpmāko 7 dienu laikā.
- Ja Jums ir bijis asiņu receklis smadzeņu artērijā (išēmisks insults), kas radies pēdējo septiņu dienu laikā.
- Ja Jums ir nieru vai aknu slimība.
- Ja Jums kādreiz ir bijusi alerģija vai reakcija pret jebkādam zālēm, ko lietojāt savas slimības ārstēšanai.

Kamēr lietojat Clopidogrel BGR:

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

Bērni un pusaudži

Nelietojiet šīs zāles bērniem, jo viņiem tās nedarbojas.

Citas zāles un Clopidogrel BGR

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, vai varētu lietot. Dažas citas zāles var ietekmēt Clopidogrel BGR lietošanu vai otrādi.

Jums noteikti jāpasaka ārstam, ja Jūs lietojat

- zāles, kas var Jums palielināt asiņošanas risku, piemēram:
 - iekšķīgi lietojamus antikoagulantus – zāles, ko lieto asins recēšanas samazināšanai,
 - nesteroidu pretiekaisuma līdzekli, ko parasti izmanto ar sāpēm un/vai iekaisumu norītošu muskuļu vai locītavu slimību ārstēšanai,
 - heparīnu vai citas injicējamās zāles, ko lieto asins recēšanas mazināšanai,
 - tiklopidīnu, citus prettrombocītu līdzekļus,
 - selektīvos serotonīna atpakaļsaistes inhibitorus (piemēram, bet ne tikai fluoksetīnu vai fluvoksamīnu) – zāles ko parasti lieto depresijas ārstēšanai,
- omeprazolu vai esomeprazolu – zāles kuņģa darbības traucējumu ārstēšanai,
- flukonazolu vai vorikonazolu – zāles sēnīšu infekcijas ārstēšanai,
- efavirenzu vai citas pretretrovīrusu zāles (lieto HIV infekcijas ārstēšanai),
- karbamazepīnu – zāles dažu epilepsijas veidu ārstēšanai,
- moklobemīdu – zāles depresijas ārstēšanai,
- repaglinīdu – zāles diabēta ārstēšanai,
- paklitakselu – zāles vēža ārstēšanai,
- opioīdus: ārstēšanas ar klopidogrelu laikā informējiet ārstu pirms Jums tiek nozīmēti jebkādi opioīdi (lieto stipru sāpju ārstēšanai).

Ja Jums rodas stipras sāpes krūtīs (nestabila stenokardija vai sirdslēkme), Jums var parakstīt Clopidogrel BGR kombinācijā ar acetilsalicilskābi - vielu, kas ir daudzu sāpes un drudzi mazinošu zāļu sastāvā. Dažkārt lietojot acetilsalicilskābi (ne vairāk par 1000 mg 24 stundu laikā), komplikācijas parasti nerodas, bet ilgstoša lietošana citos apstākļos jāapspriež ar ārstu.

Clopidogrel BGR kopā ar uzturu un dzērienu

Clopidogrel BGR var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Zāles grūtniecības laikā labāk nelietot.

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

Šo zāļu lietošanas laikā Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti.

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

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Clopidogrel BGR satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība (piemēram, laktozes), pirms šo zāļu lietošanas sazinieties ar ārstu.

3. Kā lietot Clopidogrel BGR

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

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

Ja Jums ir bijušas stipras sāpes krūtīs (nestabila stenokardija vai sirdslēkme), ārstēšanas sākumā ārsts var Jums dot 300 mg Clopidogrel BGR (1 tablete pa 300 mg vai 4 tabletes pa 75 mg). Pēc tam ieteiktā deva ir viena 75 mg Clopidogrel BGR tablete dienā, kā norādīts iepriekš.

Jums jālieto Clopidogrel BGR, kamēr ārsts Jums to paraksta.

Ja esat lietojis Clopidogrel BGR vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Clopidogrel BGR

Ja esat aizmirsis lietot Clopidogrel BGR devu, bet atceraties to 12 stundu laikā pēc parastā lietošanas laika, nekavējoties ieņemiet tableti un pēc tam lietojiet nākamo tableti parastā laikā.

Ja esat aizmirsis lietot vairāk nekā 12 stundas, lietojiet tikai nākamo devu parastā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja pārtraucat lietot Clopidogrel BGR

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

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas

- drudzis, infekcijas pazīmes vai stiprs nogurums. Šie simptomi var rasties reti sastopamas dažu asinsšūnu 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 2. apakšpunktu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").
- mutes pietūkums vai ādas bojājumi, piemēram, izsitumi vai nieze, ādas bullas. Tās var būt alerģiskas reakcijas pazīmes.

Biežākā blakusparādība 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 BGR 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 skujoties. Tomēr, ja Jūs uztrauc Jūsu asiņošana, nekavējoties jāsazinās ar ārstu (skatīt 2. apakšpunktu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Citas blakusparādības ir šādas

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

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

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

Ļoti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):
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 vai garšas sajūtas zudums.

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

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

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām 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 BGR

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Blisteris

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

Pudele

Pirms atvēršanas:

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Pēc atvēršanas:

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

Pēc pudeles pirmās atvēršanas, zāles jāizlieto 2 mēnešu laikā.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Clopidogrel BGR satur

- Aktīvā viela ir klopidogrels. Katra apvalkotā tablete satur 75 mg klopidogrela (hidrogēnsulfāta veidā).
- Citas sastāvdaļas (palīgvielas) ir laktoze (skatīt 2. punktu „Clopidogrel BGR satur laktozi”), mikrokristāliskā celuloze, preželatinizēta kukurūzas ciete, makrogols 6000, hidrogenēta rīcineļļa tabletes kodolā un hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), talks un propilēnglikols tabletes apvalkā.

Clopidogrel BGR ārējais izskats un iepakojums

Apvalkotās tabletes ir rozā, apaļas un nedaudz izliektas.

Pieejams kastītēs pa 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 un 100 apvalkotajām tabletēm blisteros.

Pieejams pa 30 un 500 apvalkotajām tabletēm pudelēs.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Laboratoires BIOGARAN

15, boulevard Charles de Gaulle

92707 Colombes Cedex

Francija

Ražotājs:

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovēnija

KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, Polija

KRKA - FARMA d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Horvātija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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

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