

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra apvalkotā tablete satur 13 mg hidrogenētas rīcineļļas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes

Rozā, apaļa un abpusēji izliekta apvalkotā 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.

*Pacientiem ar vidēja vai augsta riska pārejošu išēmijas lēkmi (PIL) vai vieglu išēmisku insultu (II)*

Klopidogrels kombinācijā ar ASS indicēts:

- pieaugušiem pacientiem ar vidēja līdz augsta riska PIL (vērtējums ABCD<sup>2</sup><sup>1</sup> skalā ir  $\geq 4$ ) vai vieglu II (vērtējums NIHSS<sup>2</sup> ir  $\leq 3$ ) 24 stundu laikā pēc PIL vai II notikuma.

*Aterotrombozes un trombembolijas gadījumu profilakse pacientiem ar priekškambaru mirgošanu*

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

Sīkāku informāciju, lūdzu skatīt 5.1. apakšpunktā.

<sup>1</sup> Vecums, asinsspiediens, klīniskās iezīmes, ilgums un cukura diabēta diagnoze (*Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, and Diabetes mellitus*).

<sup>2</sup> ASV Nacionālo Veselības institūtu Insulta skala (*National Institutes of Health Stroke Scale*).

## 4.2 Devas un lietošanas veids

### Devas

- Pieaugušie un gados vecāki cilvēki  
Klopidogrelu lieto reizi dienā pa 75 mg.

Pacienti ar akūtu koronāru sindromu:

- Bez ST segmenta pacēluma (nestabila stenokardija vai miokarda infarkts bez Q zoba): ārstēšana ar klopidogrelu jāsāk, lietojot vienreiz 300 mg vai 600 mg piesātinošo devu. 600 mg piesātinošās devas lietošanu var apsvērt pacientiem, kuru vecums ir <75 gadi, ja tiek plānota perkutāna koronārā intervence (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ārstēšana ar klopidogrelu ir jāturpina, lietojot 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 vienreiz dienā, sākot ar 300 mg piesātinošo devu, kopā ar ASS un trombolītiskiem līdzekļiem vai bez tiem. Ārstējamiem pacientiem, kas vecāki par 75 gadiem, klopidogrela lietošanu sāk bez piesātinošās devas. Kombinēta terapija jāsāk, cik ātri iespējams pēc simptomu parādīšanās, un jāturpina vismaz četras nedēļas. Ieguvums pēc klopidogrela un ASS kombinācijas četru nedēļu ilgās lietošanas šai indikācijai nav pētīts (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pieauguši pacienti ar vidēja vai augsta riska PIL vai vieglu II:

Pieaugušiem pacientiem ar vidēja vai augsta riska PIL (vērtējums *ABCD2* skalā  $\geq 4$ ) vai vieglu II (vērtējums *NIHSS* ir  $\leq 3$ ) terapija jāsāk ar piesātinošu klopidogrela 300 mg devu, turpmāk klopidogrelu lietojot pa 75 mg vienu reizi dienā, kopā ar ASS (75 mg – 100 mg vienu reizi dienā). Klopidogrela un ASS lietošana jāsāk 24 stundu laikā pēc notikuma un jāturpina 21 dienu, bet pēc tam ārstēšanā jāizmanto viens antitrombotiskais līdzeklis.

Pacienti 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.

- *Pediātriskā 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.

Preparātu 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*

Ja ārstēšanas laikā rodas asiņošanas klīniskie simptomi, asiņošanas un hematoloģisku blakusparādību riska dēļ (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, selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI), spēcīgiem CYP2C19 inducētājiem 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 asinstececi 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).

Klopidogrela 600 mg piesātinošā deva nav ieteicama pacientiem ar akūtu koronāro sindromu bez ST segmenta pacēluma un  $\geq 75$  gadu vecumā, jo šajā populācijā ir palielināts asiņošanas risks.

#### *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 hemofilija*

Pēc klopidogrela lietošanas ir ziņots par iegūtu hemofiliju. Ja tiek konstatēts pagarināts izolēta aktivētā parciālā tromboplastīna laiks (aPTT — activated Partial Thromboplastin Time) ar asiņošanu vai bez tās, jāņem vērā iegūtas hemofilijas iespējamība. Pacientiem, kam ir apstiprināta iegūtas hemofilijas diagnoze, ir jāuzsāk ārstēšanās pie speciālista un jāpārtrauc klopidogrela lietošana.

#### *Nesen pārciests išēmisks insults*

- *Terapijas sākšana*
  - Pacientiem ar akūtu vieglu II vai vidēja vai augsta riska PIL dubulta antitrombotiskā terapija (klopidogrels un ASS) jāsāk ne vēlāk kā 24 stundu laikā pēc notikuma sākuma.
  - Dati par īstermiņa dubultas antitrombotiskās terapijas sniegto ieguvumu un radīto risku pacientiem ar akūtu vieglu II vai vidēja vai augsta riska PIL un intrakraniālu (netraumatiskas izcelsmes) asiņošanu anamnēzē nav pieejami.
  - Pacientiem, kuriem nav viegls II, klopidogrela lietošanu monoterapijā drīkst sākt tikai tad, kad pēc notikuma pagājušas 7 dienas.

- *Pacienti, kuriem nav viegls II (vērtējums NIHSS > 4)*  
Tā kā nav atbilstošu datu, dubultas antitrombotiskas terapijas lietošana nav ieteicama (skatīt 4.1. apakšpunktu).
- *Nesen pārceļts viegls II vai vidēja vai augsta riska TIL pacientiem, kuriem ir indicēta vai plānota medicīniska iejaukšanās*  
Nav datu, kas apstiprinātu dubultas antitrombotiskās terapijas lietošanu pacientiem, kuriem indicēta miega artērijas endarterektomija vai intravaskulāra trombektomija, kā arī pacientiem, kuriem plānota trombolīze vai terapija ar antikoagulantiem. Šādos gadījumos dubulta antitrombotiskā terapija nav ieteicama.

#### *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).

Paredzams, ka pēc CYP2C19 aktivitāti inducējošu zāļu lietošanas varētu paaugstināties klopidogrela aktīvā metabolīta līmenis un ka tas varētu palielināt asiņošanas risku. Piesardzības nolūkā jāatturas no vienlaicīgas spēcīgu CYP2C19 inducētāju lietošanas (skatīt 4.5. 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 ar klopidogrelu ir nepietiekama pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, 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*

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

## **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 piesardzīgi jālieto pacientiem, kas vienlaikus lieto glikoproteīna IIb/IIIa inhibitorus (skatīt 4.4. apakšpunkta).

*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 4.4. apakšpunktu), tomēr klopidogrels un ASS ir lietoti vienlaikus līdz 1 gadam ilgi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*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 4.4. apakšpunktu).

*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 4.8. apakšpunktu).

*NPL:* ar veselīgiem 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).

*Serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (SSAI):* tā kā SSAI ietekmē trombocītu aktivāciju un palielina asiņošanas risku, vienlaicīgi lietojot SSAI un klopidogrelu, ir jāievēro piesardzība.

*Citas vienlaikus lietotas zāles:*

**CYP2C19 inducētāji**

Tā kā klopidogrelu par tā aktīvo metabolītu daļēji metabolizē CYP2C19, paredzams, ka pēc šī enzīma aktivitāti inducējošu zāļu lietošanas varētu paaugstināties klopidogrela aktīvā metabolīta līmenis.

Rifampicīns ir spēcīgs CYP2C19 inducētājs, tādēļ pēc tā lietošanas paaugstinās klopidogrela aktīvā metabolīta līmenis un pastiprinās trombocītu inhibīcija, un tas varētu īpaši palielināt asiņošanas risku. Piesardzības nolūkā jāatturas no vienlaicīgas spēcīgu CYP2C19 inducētāju lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

**CYP2C19 inhibitori**

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 efavirenzs.

### *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 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, H<sub>2</sub> blokatori vai antacīdi līdzekļi, ietekmē klopidogrela antiagreganta darbību.

### *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 nosprostošanās 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 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.

Tāpat kā lietojot citus perorālus P2Y<sub>12</sub> 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.

#### *Rosuvastatīns:*

konstatēts, ka klopidogrels pacientiem pastiprina rosuvastatīna iedarbību. Pēc 300 mg klopidogrela lietošanas rosuvastatīna AUC palielinās 2 reizes un C<sub>max</sub> – 1,3 reizes, bet pēc atkārtotas 75 mg klopidogrela devas lietošanas AUC palielinās 1,4 reizes, bet C<sub>max</sub> netiek ietekmēta.

## **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, embriionāla/auģļa 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 Taw Pharma 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**

### *Kopsavilkums par drošumu*

Klopidogrela drošība novērtēta vairāk nekā 44 000 pacientiem, kas piedalījās klīniskos pētījumos, ieskaitot vairāk nekā 12 000 pacientu, kas tika ārstēti 1 gadu vai ilgāk. Kopumā 75 mg 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. 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 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.

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, traucējuma sastopamības biežums bija 9,6% klopidogrela + ASS grupā un 6,3% placebo + ASS grupā.

CLARITY pētījumā bija vispārēja asiņošanas palielināšanās klopidogrela + ASS grupāsaldzinājumā 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 stipras 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). Saldzinājumā ar placebo + ASS grupu, klopidogrela + ASS terapijas grupā intrakraniālas asiņošanas gadījumu sastopamība bija lielāka (attieciņi 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 (attieciņi 0,8 % un 0,6 % gadījumi) sastopamības atšķirību.

#### *Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā*

Blakusparādības, kas radās klīniskos pētījumos vai par kurām tika ziņots spontāni, norādītas turpmāk tabulā. To biežums raksturots, izmantojot šādus apzīmējumus: bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<b>Orgānu sistēmas grupa</b>	<b>Bieži</b>	<b>Retāk</b>	<b>Reti</b>	<b>Ļoti reti, nav zināmi*</b>
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Trombocitopēnija, leukopēnija, eozinofīlija	Neitropēnija, arī smaga neitropēnija	Trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP) (skatīt 4.4. apakšpunktu), aplastiska anēmija, pancitopēnija, agranulocitoze, smaga trombocitopēnija, iegūta A hemofīlija, granulocitopēnija, anēmija
Sirds funkcijas traucējumi				Kounis sindroms (vazospastiska alerģiska stenokardija/alergisks miokarda infarkts) saistībā ar paaugstinātas jutības reakciju pret klopidogrelu*

<b>Orgānu sistēmas grupa</b>	<b>Bieži</b>	<b>Retāk</b>	<b>Reti</b>	<b>Ļoti reti, nav zināmi*</b>
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 vidējas slimības	Deguna asiņošana			Elpceļu asiņošana (asiņu sļāušana, plaušu asiņošana), bronhu spazmas, intersticiāls pneimonīts, eozinofīlā pneimonija
Kuņģa- zarnu trakta traucējumi	Kuņģa- zarnu trakta asiņošana, caureja, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi	Kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla, gastrīts, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, meteorisms	Retroperitoneāla asiņošana	Kuņģa- zarnu trakta un retroperitoneāla asiņošana ar letālu iznākumu, pankreatīts, kolīts (arī čūlainais vai limfocītisks kolīts), stomatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				Akūta aknu mazspēja, hepatīts, novirzes aknu darbības testos

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti, nav zināmi*
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 (AGEP)), angioneirotiska tūska, zāļu izraisīts paaugstinātas jutības sindroms, zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS -, <i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i> ), eritematozi vai ekfoliatīvi 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 neitrofilo leikocītu skaits, samazināts trombocītu skaits		

\* Informācija attiecas uz klopidogrelu ar biežumu "nav zināmi".

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu 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

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

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

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

#### *Darbības mehānisms*

Klopidogrels ir pirmszāles, un viens no tā metabolītiem inhibē trombocītu agregāciju. Lai veidotos aktīvais metabolīts, kas inhibē trombocītu agregāciju, klopidogrelu jāmetabolizē CYP450 enzīmiem. Klopidogrela aktīvais metabolīts selektīvi inhibē adenozīndifosfāta (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 zāles, ne visiem pacientiem tiks panākta atbilstoša trombocītu inhibīcija.

#### *Farmakodinamiskā iedarbība*

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

#### *Klīniskā efektivitāte un drošība*

Klopidogrela drošība un efektivitāte vērtēta 7 dubultmaskētos pētījumos par vairāk nekā 100 000 pacientu: CAPRIE pētījumā klopidogrels salīdzināts ar ASS un CURE, CLARITY un COMMIT, CHANCE, POINT un ACTIVE-A pētījumos klopidogrels salīdzināts ar placebo, zāles lietojot gan kombinācijā ar ASS, gan citu standartterapiju.

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

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

Klopidogrels nozīmīgi mazināja jaunu išēmisku notikumu sastopamību (kombinēts miokarda infarkta, išēmiska insulta un vaskulāras nāves rezultāts), salīdzinot ar ASS. Veicot analīzi pēc nepieciešamā ārstēto pacientu skaita, 939 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 katriem 1000 pacientiem, kas tiek ārstēti 2 gadus, papildus 10 pacientiem [TI: 0 – 20] tiek novērstas 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  $\leq 75$  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 stundu laikā pēc jaunākās sāpju epizodes sākuma vai išēmijas simptomu rašanās. Pacientiem bija jābūt jaunai išēmijai atbilstošām EKG pārmaiņām vai palielinātam sirds enzīmu vai troponīna I vai T līmenim vismaz divas reizes virs augšējās normas robežas. Pacienti pēc nejaušības principa saņēma klopidogrelu (300 mg piesātinošā deva, pēc tam 75 mg dienā,  $N = 6259$ ) vai placebo ( $N = 6303$ ), abus preparātus lietoja kombinācijā ar ASS (75 – 325 mg reizi dienā) un citiem standartterapijas līdzekļiem. Pacientus ārstēja līdz vienam 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 galauztādījums [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 par 17 %, ja pacienti tika ārstēti konservatīvi, par 29 % – ja tika veikta perkutāna translumināla koronāra angioplastija (PTCA) ar vai bez stenta ievietošanas un 10 % – ja tika veikta koronārās artērijas šuntēšana (KAS)). Jauni kardiovaskulāri traucējumi (primārais galauztādījums) 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 kombinētais primārais galauztādījums (KV nāve, MI, insults vai refraktora 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 galvenokārt 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 % no 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 kombinētais primārais galauztādījums klopidogrelam (KV nāve, MI, insults), kā arī nozīmīgu otrā kombinētā primārā galauztādījuma (KV nāve, MI, insults vai refraktora išēmija) RRM par 23,9 %. Turklāt šajā pacientu apakšgrupā nebija īpašu ar klopidogrela drošību 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, beta 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, 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. Primārais galauztādījums bija kombinēts – nosprostotā ar infarktu saistītā artērija pirms izrakstīšanas veiktā angiogrammā vai nāve, vai atkārtots MI pirms koronāras angiogrāfijas. Pacientiem, kam netika veikta angiogrāfija, primārais galauztādījums 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 bija 65 un vairāk gadus veci. Kopumā 99,7 % pacientu saņēma fibrinolītiskus līdzekļus (fibrīna specifiskus: 68,7 %, nefibrīna specifiskus: 31,1 %), 89,5 % – heparīnu, 78,7 % – beta blokatorus, 54,7 % – AKE inhibitorus un 63 % – statīnus.

Piecpadsmit procenti (15,0 %) pacientu klopidogrela grupā un 21,7 % pacientu placebo grupā sasniedza primāro galauztādījumu, 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 konsekvents visās iepriekš norādītajās apakšgrupās, ieskaitot tās, kurās pacienti tika iedalīti pēc vecuma un dzimuma, infarkta lokalizācijas un lietotā fibrinolītiskā līdzekļa vai heparīna veida.

Ar 2x2 koeficientu modelētajā COMMIT pētījumā tika iekļauti 45 852 pacienti ar MI simptomiem vai aizdomām par to, ko apstiprināja EKG novirzes (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. Kombinētie primārie galauztādījumi bija nāve, ko izraisījis jebkāds cēlonis, un atkārtota infarkta vai insulta pirmā rašanās vai nāves iestāšanās. Grupa sastāvēja no 27,8 % sieviešu, 58,4 % pacientu 60 un vairāk gadu vecumā (26 % – 70 un vairāk gadu vecumā) un 54,5 % pacientu, kas saņēma fibrinolītiskus līdzekļus.

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

#### P2Y<sub>12</sub> inhibitoru deeskalācija akūta koronārā sindroma gadījumā

Pāreja no spēcīgāka P2Y<sub>12</sub> receptoru inhibitora uz klopidogrelu ar aspirīnu pēc akūtas fāzes akūta koronārā sindroma (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 P2Y<sub>12</sub> 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 P2Y<sub>12</sub> 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 perkutānā koronārā intervence (PKI). Pacientiem, kuri lietoja aspirīnu un spēcīgākas iedarbības P2Y<sub>12</sub> blokatoru un kuriem pēc viena mēneša nebija blakusparādību, tika noteikta pāreja uz fiksētas devas aspirīna un klopidogrela lietošanu (deeskalēta dubulta 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 miokarda infarktu ar ST segmenta pacēlumu (*ST-elevation-MI*; STEMI) vai miokarda infarktu bez ST segmenta pacēluma (*non-ST-elevation-MI*; 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  $\geq 2$ . 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  $\geq 2$ . 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 biomarķieru 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  $\geq 46$  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  $\geq 2$ . 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,  $\geq 2$ . 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 ( $p = 0,14$ ).

### Dubulta antiagregantu terapija (DAPT) pacientiem ar akūtu vieglu II vai vidēja vai augsta riska PII

DAPT ar klopidogrela un ASS kombināciju kā ārstēšanas metode insulta profilaksei pēc akūta viegla II vai vidēja vai augsta riska PII tika pētīta divos randomizētos, pētnieka sponsorētos pētījumos (PSP) – CHANCE un POINT, kuros tika iegūti dati par klīnisko drošumu un efektivitātes galarezultātiem.

### **CHANCE** (*Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events*)

Šajā randomizētajā, dubultmaskētajā, daudzcentru, ar placebo kontrolētajā klīniskajā pētījumā piedalījās 5170 ķīnieši ar akūtu PIL (vērtējums *ABCD2* skalā bija  $\geq 4$ ) vai akūtu vieglu insultu (vērtējums *NIHSS* bija  $\leq 3$ ). Abu grupu pacienti 1. dienā saņēma nemaskētu ASS (devā, kas atbilstoši pētnieka ieskatam bija robežās no 75 līdz 300 mg). Pacienti, kas bija randomizēti klopidogrela un ASS kombinācijas grupā, 1. dienā saņēma klopidogrela piesātinošo 300 mg devu, bet turpmāk – laikā no 2. līdz 90. dienai – to lietoja 75 mg dienas devā, un laikā no 2. līdz 21. dienai šīs grupas pacienti saņēma arī ASS 75 mg dienas devu. Pacienti, kas bija randomizēti ASS grupā, laikā no 1. līdz 90. dienai saņēma klopidogrela placebo versiju, un laikā no 2. līdz 90. dienai – ASS 75 mg dienas devu.

Primārais efektivitātes galarezultāts bija jebkāda jauna (išēmiska vai hemorāģiska) insulta epizode pirmo 90 dienu laikā pēc akūta viegla II vai augsta riska PIL. Šāda epizode bija 212 pacientiem (8,2%) klopidogrela un ASS kombinācijas grupā un 303 pacientiem (11,7%) ASS grupā (risku attiecība [*HR*] 0,68; 95% ticamības intervāls [*TI*]: no 0,57 līdz 0,81;  $P < 0,001$ ). II radās 204 pacientiem (7,9%) klopidogrela un ASS kombinācijas grupā un 295 pacientiem (11,4%) ASS grupā (*HR* 0,67; 95% *TI*: no 0,56 līdz 0,81;  $P < 0,001$ ). Hemorāģisks insults radās 8 pacientiem katrā pētījuma grupā (0,3% katrā grupā). Vidēji smaga vai smaga asiņošana radās septiņiem pacientiem (0,3%) klopidogrela un ASS kombinācijas grupā un astoņiem pacientiem (0,3%) ASS grupā ( $P = 0,73$ ). Jebkādas asiņošanas epizodes biežums bija 2,3% klopidogrela un ASS kombinācijas grupā un 1,6% ASS grupā (*HR* 1,41; 95% *TI*: no 0,95 līdz 2,10;  $P = 0,09$ ).

### **POINT** (*Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke*)

Šajā randomizētajā, dubultmaskētajā, daudzcentru, ar placebo kontrolētajā klīniskajā pētījumā piedalījās 4881 pacients no visas pasaules ar akūtu PIL (vērtējums *ABCD2* skalā  $\geq 4$ ) vai vieglu insultu (vērtējums *NIHSS*  $\leq 3$ ). Visi pacienti abās grupās laikā no 1. līdz 90. dienai saņēma nemaskētu ASS (50 325 mg devā atbilstoši ārstējošā ārsta ieskatam). Klopidogrela grupā nejaušināti iedalītie pacienti 1. dienā saņēma piesātinošu klopidogrela 600 mg devu, bet laikā no 2. līdz 90. dienai to lietoja 75 mg dienas devā. Placebo grupā nejaušināti iedalītie pacienti laikā no 1. līdz 90. dienai saņēma klopidogrela placebo.

Primārais efektivitātes galarezultāts bija nopietnu išēmisku notikumu kopums (II, MI vai išēmiskas vaskulāras komplikācijas izraisīta nāve) laikā līdz 90. dienai. Šāds galarezultāts iestājās 121 pacientam (5,0%) klopidogrela un ASS kombinācijas grupā un 160 pacientiem (6,5%) ASS monoterapijas grupā (*HR* 0,75; 95% *TI*: no 0,59 līdz 0,95;  $P = 0,02$ ). Sekundārais galarezultāts bija II, un tas radās 112 pacientiem (4,6%) klopidogrela un ASS kombinācijas grupā un 155 pacientiem (6,3%) ASS monoterapijas grupā (*HR* 0,72; 95% *TI*: no 0,56 līdz 0,92;  $P = 0,01$ ). Primārais drošuma galarezultāts bija nopietna asiņošana, un tā radās 23 no 2432 pacientiem (0,9%), kas lietoja klopidogrela un ASS kombināciju, un 10 no 2449 pacientiem (0,4%), kas lietoja tikai ASS (*HR* 2,32; 95% *TI*: no 1,10 līdz 4,87;  $P = 0,02$ ). Neliela asiņošana radās 40 pacientiem (1,6%) klopidogrela un ASS kombinācijas grupā un 13 pacientiem (0,5%) ASS monoterapijas grupā (*HR* 3,12; 95% *TI*: no 1,67 līdz 5,83;  $P < 0,001$ ).

Analīze par komplikāciju dinamiku pētījumos CHANCE un POINT

DAPT turpināšanai ilgāk par 21 dienu nebija papildu labvēlīgas ietekmes uz efektivitāti. Lai veiktu analīzi par īstermiņa DAPT efektivitāti dinamikā, tika izpētīts nopietnu išēmisku notikumu un nopietnas asiņošanas gadījumu sadalījums laika gaitā atkarībā no terapijas grupas.



**1. tabula. Nopietnu išēmisku notikumu un nopietnas asiņošanas epizožu sadalījums laika gaitā atkarībā no terapijas grupas pētījumos CHANCE un POINT**

Galarezultāti pētījumos CHANCE un POINT	Terapijas grupa	Notikumu skaits			
		Kopā	1. nedēļā	2. nedēļā	3. nedēļā
Nopietns išēmisks notikums	ASS (n=5035)	458	330	36	21
	CLP+ASA (n=5016)	328	217	30	14
	Atšķirība starp grupām	130	113	6	7
Nopietna asiņošana	ASS (n=5035)	18	4	2	1
	CLP+ASS (n=5016)	30	10	4	2
	Atšķirība starp grupām	-12	-6	-2	-1

#### *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 uz ārstēšanu 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 klopidogrela 75 mg deva dienā + ASS (n = 3772) tika salīdzināti ar placebo + ASS (n = 3782). Ieteicamā 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 2 intermitējošas PM gadījumi pēdējo 6 mēnešu laikā, turklāt viņiem bija vismaz viens no tālāk minētajiem riska faktoriem: 75 vai vairāk gadu vecums vai 55 – 74 gadu vecums kopā ar cukura diabētu, kura dēļ nepieciešama ārstēšana ar zālēm, dokumentēts iepriekšējs MI vai dokumentēta koronārā sirds slimība; veikta sistēmiskas hipertensijas ārstēšana; iepriekšējs insults, tranzistora išēmiska lēkme (TIL) vai ne CNS sistēmiska embolija; kreisā kambara disfunkcija ar kreisā kambara izviedes frakciju ir < 45 %; vai dokumentēta perifēro asinsvadu slimība. Vidējais pēc CHADS2 iegūto vērtējumu skaits bija 2,0 (robežās no 0 līdz 6).

Galvenie pacientu izslēgšanas kritēriji bija dokumentēta peptiskas čūlas slimība iepriekšējo 6 mēnešu laikā, iepriekšēja intracerebrāla asiņošana, nozīmīga trombocitopēnija (trombocītu skaits < 50 x 10<sup>9</sup>/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 (starpautiskās normalizētās attiecības) kontroles prasības, predispozīcija uz kritieniem vai galvas traumām, kā arī specifiska asiņošanas riska dēļ nevarēja saņemt ārstēšanu ar KVA. 26 % pacientu gadījumā ārsta lēmuma pamatā bija pacienta nevēlēšanās lietot KVA.

Pacientu grupā bija iekļauti 41,8 % sieviešu. Vidējais vecums bija 71 gads, bet 41,6 % pacientu vecums bija  $\geq 75$  gadi. Pavisam 23,0 % pacientu saņēma līdzekļus pret aritmiju, 52,1 % – beta blokatorus, 54,6 % – AKE inhibitorus, bet 25,4 % – statīnus.

Pacientu, kuri sasniedza primāro galauztādījumu (laiks līdz pirmajam insultam, MI, ne CNS sistēmiskai 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  $\mu$ mol ADF izraisīta trombocītu agregācija), kas līdzīga tai, kāda novērota pieaugušajiem, kuri lieto pa 75 mg klopidogrela 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 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.

### *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 apstrētiem 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 CYP2C19, piedaloties arī vairākiem citiem CYP enzīmiem, piemēram, 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 piesātinošas 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 iedarbība, 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  $\mu$ 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 stabilu 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  $\mu$ M 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 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 kohortu pētījumā (*Trenk*) ar metabolizētāju statusu saistīta lielāka gadījumu sastopamība netika novērota.

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

### Īpašas pacientu grupas

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 klīrenss 5 – 15 ml/min) ADF inducētas trombocītu agregācijas nomākšana bija vājāka (25 %) nekā novērota veselīgiem cilvēkiem, lai gan asinesteces laika pagarināšanās bija līdzīga kā veselīgiem cilvēkiem, kas saņēma 75 mg 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 izraisītas 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. 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 kacerogēniskai 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 farmakokinētiskie pētījumi liecina, ka pamatsavienojums vai tā metabolīti izdalās ar pienu. Tādējādi nevar noliegt tiešu (neliela toksicitāte) vai netiešu (slikta aukslēju veidošanās) iedarbību.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

*Tabletes kodols:*

Celuloze, mikrokristāliska  
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds  
Krospovidons (A tips)  
Makogols 6000  
Hidrogenēta rīcinēļa

*Apvalks:*

Polivinilspirts  
Titāna dioksīds (E171)  
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)  
Talks  
Makrogols 3000 (Polietilēnglikols)

### **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

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

Kastītes ar 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 un 100 apvalkotajām tabletēm OPA/Al/PVH-Al blisteros  
Kastītes ar 7,14,28, 56 un 84 apvalkotajām tabletēm OPA/Al/PVH-Al kalendāra blisteros.  
Kastītes ar 30x1 un 50x1 apvalkotajām tabletēm OPA/Al/PVH-Al perforētu devu blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

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

Nav īpašu prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Taw Pharma (Ireland) Limited  
104 Lower Baggot Street  
Dublin 2  
Īrija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/559/001-016

## **9. REGISTRĀCIJAS / PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2009. gada 21. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 22. maijs

## **10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

## **II PIELIKUMS**

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

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Vācija

Zāļu drukātajā lietošanas instrukcijā būs norādīts par attiecīgās sērijas izlaidi atbildīgā ražotāja nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

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

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

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojams.



### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

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

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg apvalkotās tabletes

Klopidogrels

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

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

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī hidrogenētu rīcinellu.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

7 apvalkotās tabletes

14 apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes

30x1 apvalkotās tabletes

50 apvalkotās tabletes

50x1 apvalkotās tabletes

56 apvalkotās tabletes

84 apvalkotās tabletes

90 apvalkotās tabletes

100 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

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

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

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

Taw Pharma (Ireland) Limited  
104 Lower Baggot Street  
Dublin 2  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

7 apvalkotās tabletes: EU/1/09/559/001  
14 apvalkotās tabletes: EU/1/09/559/002  
28 apvalkotās tabletes: EU/1/09/559/003  
30 apvalkotās tabletes: EU/1/09/559/004  
50 apvalkotās tabletes: EU/1/09/559/005  
56 apvalkotās tabletes: EU/1/09/559/006  
84 apvalkotās tabletes: EU/1/09/559/007  
90 apvalkotās tabletes: EU/1/09/559/008  
100 apvalkotās tabletes: EU/1/09/559/009  
30x1 apvalkotās tabletes: EU/1/09/559/010  
50x1 apvalkotās tabletes: EU/1/09/559/011  
7 apvalkotās tabletes - kalendāra blisterī: EU/1/09/559/012  
14 apvalkotās tabletes - kalendāra blisterī: EU/1/09/559/013  
28 apvalkotās tabletes - kalendāra blisterī: EU/1/09/559/014  
56 apvalkotās tabletes - kalendāra blisterī: EU/1/09/559/015  
84 apvalkotās tabletes - kalendāra blisterī: EU/1/09/559/016

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

Iekļauts 2D svītrkods ar unikālo identifikatoru.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERS (kastītes ar 7, 14, 28, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 84, 90 un 100 tabletēm)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg apvalkotās tabletes

Klopidogrels

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Taw Pharma (Ireland) Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**KALENDĀRA BLISTERS (kastītes ar 7, 14, 28 56 un 84 tabletēm)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg apvalkotās tabletes

Klopidogrels

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Taw Pharma (Ireland) Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Pirmd.

Otrd.

Trešd.

Ceturtd.

Piektd.

Sestd.

Svētd.

1. nedēļa

2. nedēļa (kastītēm ar 14, 28, 56 un 84 tabletēm)

3. nedēļa (kastītēm ar 28, 56 un 84 tabletēm)

4. nedēļa (kastītēm ar 28, 56 un 84 tabletēm)

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Clopidogrel Taw Pharma 75 mg apvalkotās tabletes Klopidogrels

#### **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 Taw Pharma un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Clopidogrel Taw Pharma lietošanas
3. Kā lietot Clopidogrel Taw Pharma
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Clopidogrel Taw Pharma
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Clopidogrel Taw Pharma un kādam nolūkam tās lieto**

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

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

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

- Jums ir slimība, kuras gadījumā artērijas kļūst cietas (saukta arī par aterosklerozi) un
- Jums agrāk ir bijusi sirdslēkme, insults vai slimība, ko sauc par perifērisko artēriju slimību.
- Jums ir bijušas stipras sāpes krūtīs, ko sauc par nestabilu stenokardiju vai miokarda infarktu (sirdslēkmi). Šī stāvokļa ārstēšanai ārsts Jums nosprostotajā vai sašaurinātajā artērijā var būt ievietojis stentu, lai atjaunotu efektīvu asins plūsmu. Jums, iespējams, ir jālieto arī acetilsalicilskābe (viela, kas ir daudzu sāpju un drudzi mazinošu zāļu sastāvā, to lieto arī asins recēšanas novēršanai).
- Jums ir bijuši insulta simptomi, kas ļoti ātri izzuduši (to sauc arī par pārejošu išēmijas lēkmi), vai viegls išēmisks insults. Iespējams, ka jau pirmo 24 stundu laikā pēc šo traucējumu sākuma ārsts ir sācis Jūsu ārstēšanu ar acetilsalicilskābi.
- Jums ir neregulāra sirdsdarbība vai stāvoklis, ko sauc par priekškambaru mirgošanu, un Jūs nevarat lietot zāles, ko sauc par perorālajiem antikoagulantiem (K vitamīna antagonistiem), kas nepieļauj jaunu asins recekļu veidošanos un esošo asins recekļu palielināšanos. Jums ir teikts, ka šī stāvokļa ārstēšanai perorālie antikoagulanti ir efektīvāki par acetilsalicilskābi vai kombinētu Clopidogrel Taw Pharma un acetilsalicilskābes lietošanu. Jūsu ārstam jānozīmē Clopidogrel Taw Pharma kopā ar acetilsalicilskābi, ja Jūs nevarat lietot perorālos antikoagulantus un neesat pakļauts masīvas asiņošanas riskam.

## 2. Kas Jums jāzina pirms Clopidogrel Taw Pharma lietošanas

### Nelietojiet Clopidogrel Taw Pharma 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 Taw Pharma lietošanas konsultējieties ar ārstu.

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Clopidogrel Taw Pharma lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja kāds no tālāk minētiem stāvokļiem attiecas uz Jums:

- 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);
  - nesēn bijusi nopietna trauma,
  - nesēn 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.
- Ja Jums iepriekš ir bijusi netraumatiskas izcelsmes asiņošana galvas smadzenēs.

Kamēr lietojat Clopidogrel Taw 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. punktu "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, iegriežot sev skūšanās laikā, tas parasti nav jāņem vērā. Tomēr, ja Jūs uztrauc Jūsu asiņošana, Jums uzreiz jāsazinās ar savu ārstu (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").
- Jūsu ārsts var Jums veikt asins analīzes.

### Bērni un pusaudži

Nelietojiet šīs zāles bērniem, jo viņiem tās nedarbojas.

### Citas zāles un Clopidogrel Taw Pharma

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Dažas citas zāles var ietekmēt Clopidogrel Taw Pharma 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 līdzekļi, 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 fluvoxamīnu) – zāles ko parasti lieto depresijas ārstēšanai,
- rifampicīnu (lieto smagu infekciju ārstēšanai),
- omeprazolu vai esomeprazolu – zāles kuņģa darbības traucējumu ārstēšanai,
- flukonazolu vai vorikonazolu – zāles sēnīšu infekcijas ārstēšanai,
- efavirenu 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),
- rosuvastatīnu (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai).

Ja Jums rodas stipras sāpes krūtīs (nestabila stenokardija vai sirdslēkme), pārejoša išēmijas lēkme vai viegls išēmisks insults, Jums var parakstīt Clopidogrel Taw Pharma 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 Taw Pharma kopā ar uzturu un dzērienu**

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

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Zāles grūtniecības un barošanas ar krūti laikā labāk nelietot.

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

Šo zāļu lietošanas laikā nedrīkst barot bērnu ar krūti.

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

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

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

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

### **Clopidogrel Taw Pharma satur hidrogenētu rīcinellu**

Tā var izraisīt kuņģa darbības traucējumus vai caureju.

## **3. Kā lietot Clopidogrel Taw Pharma**

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva, tostarp pacientiem, kas slimo ar priekškambaru fibrilāciju (neregulāru sirdsdarbību), ir viena 75 mg Clopidogrel Taw Pharma 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 vai 600 mg Clopidogrel Taw Pharma (4 vai 8 tabletes pa 75 mg). Pēc tam ieteiktā deva ir viena 75 mg Clopidogrel Taw Pharma tablete dienā, kā norādīts iepriekš.

Ja Jums ir bijuši insulta simptomi, kas ļoti ātri izzuduši (šāda veida traucējumus sauc arī par pārejošu išēmijas lēkmi), vai viegls išēmisks insults, ārstēšanas sākumā ārsts var Jums dot 300 mg Clopidogrel Taw Pharma devu (četras 75 mg tabletes). Nākamās 3 nedēļas ieteiktā deva ir viena Clopidogrel Taw Pharma 75 mg tablete dienā, kā norādīts iepriekš, kopā ar acetilsalicilskābi. Pēc šī perioda beigām ārsts Jums parakstīs vai nu tikai Clopidogrel Taw Pharma, vai tikai acetilsalicilskābi.

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

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

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

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

Ja esat aizmirsis lietot Clopidogrel Taw Pharma 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.

7, 14, 28, 56 un 84 tablešu iepakojumiem (kalendāra blisteriem) Jūs varat noteikt dienu, kurā pēdējo reizi ieņēmt Clopidogrel Taw Pharma tableti, apskatot uz blistera uzdrukāto kalendāru.

#### **Ja Jūs pārtraucat lietot Clopidogrel Taw 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 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 asins šūnu 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. punktu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").
- mutes pietūkums vai ādas bojājumi, piemēram, izsitumi vai nieze, ādas bullas. Tās var būt alerģiskas reakcijas pazīmes.

#### **Biežākā blakusparādība, par kuru ziņots, lietojot Clopidogrel Taw Pharma, 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 Taw 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. Sīku iegriezumu vai ievainojumu gadījumā, piemēram, iegriežot sev skūšanās laikā, parasti tas nav jāņem vērā. Tomēr, ja Jūs uztrauc Jūsu asiņošana, nekavējoties jāsazinās ar ārstu (skatīt 2. punktu "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, palielinātas krūtis 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; bullozi 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, farmaceitu vai medmāsu. 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 Taw Pharma**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.  
Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc “EXP”.  
Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

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 Taw Pharma satur**

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

Citas sastāvdaļas ir:

- tabletes kodolā: mikrokristāliskā celuloze, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, krospovidons (A tips), makrogols 6000, hidrogenēta rīcineļļa (skatīt 2. punktu “Clopidogrel Taw Pharma satur hidrogenētu rīcineļļu”);
- tabletes apvalkā: polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), talka un makrogols 3000.

## **Clopidogrel Taw Pharma ārējais izskats un iepakojums**

Apvalkotās tabletes ir rozā, apaļas un abpusēji izliektas.

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

Pieejamas kastītēs pa 7,14,28, 56 un 84 apvalkotajām tabletēm kalendāra blisteros.

Pieejamas kastītēs pa 30x1 un 50x1 apvalkotajām tabletēm perforētu devu blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Taw Pharma (Ireland) Limited

104 Lower Baggot Street

Dublin 2

Īrija

### **Ražotāji:**

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Vācija

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

#### **Lietuva**

Mylan Healthcare UAB

Tel: +370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД

Тел: +359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

#### **Ceská republika**

Mylan Healthcare CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

#### **Magyarország**

Mylan EPD Kft

Tel: + 36 1 465 2100

#### **Danmark**

Viatrix ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

#### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

#### **Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

#### **Nederland**

Mylan B.V

Tel: + 31 (0)20 426 3300

#### **Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal

Tel: + 372 6363 052

#### **Norge**

Viatrix AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

#### **Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 993 6410

#### **Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 24 18

#### **España**

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: + 34 900 102 712

#### **Polska**

Mylan Healthcare Sp. z.o.o

Tel: +48 22 546 64 00

**France**

Viатris Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.

Tel: + 3902-612 46921

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Τηλ: + 357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA

Tel: +371 676 055 80

**Portugal**

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Mylan Healthcare d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viатris Slovakia s.r.o

Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viатris OY

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viатris AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

Šī lietošanas instrukcija pārskatīta MM/YYYY.

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