

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel Krka 75 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Rozā, apaļa un nedaudz 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 pacientiem, kuriem tiek veikta perkutāna koronāra intervence (arī pacientiem, kuriem ievieto stentu) vai medikamentozi ārstētiem pacientiem, kam piemērota trombolītiska/fibrinolītiska 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 $ABCD_2^1$ skalā ir ≥ 4) vai vieglu II (vērtējums $NIHSS^2$ ir ≤ 3) 24 stundu laikā pēc PIL vai II notikuma.

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.

Sīkāku informāciju lūdz skatīt 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

- Pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem.

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

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

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 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:
 - medikamentozi ārstētiem pacientiem, kas piemēroti trombolītiskai/fibrinolītiskai terapijai, klopidogrels jālieto pa 75mg vienu reizi dienā, sākot ar 300 mg piesātinošo devu, kopā ar ASS un trombolītiskiem līdzekļiem vai bez tiem. Ārstētajiem pacientiem, 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).
 - perkutānas koronāras intervences (PKI) gadījumā:
 - klopidogrela lietošana jāuzsāk ar 600 mg piesātinošu devu pacientiem, kuriem tiek veikta primāra PKI, un pacientiem, kuriem PKI tiek veikta vairāk nekā 24 stundas pēc fibrinolītiskās terapijas saņemšanas. ≥ 75 gadus veciem pacientiem 600 mg PD jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu);
 - 300 mg piesātinoša klopidogrela deva jālieto pacientiem, kuriem PKI tiek veikta 24 stundu laikā pēc fibrinolītiskās terapijas saņemšanas.
- Terapija jāturpina, vienreiz dienā lietojot 75 mg klopidogrela kopā ar 75–100 mg ASS dienas devu. Kombinētā terapija jāuzsāk iespējami drīz pēc simptomu parādīšanās un jāturpina līdz 12 mēnešiem (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 ≥ 4) vai vieglu II (vērtējums *NIHSS* ir ≤ 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.

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

Īpašas pacientu grupas

- Gados vecāki pacienti

Akūts koronārais sindroms bez ST segmenta pacēluma (nestabila stenokardija vai miokarda infarkts bez Q zoba):

- < 75 gadus veciem pacientiem, kam plānota perkutāna koronāra intervence, var apsvērt 600 mg piesātinošās devas lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Akūts miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu:

- medikamentozi ārstētiem, trombolītiskai/fibrinolītiskai terapijai piemērotiem pacientiem, kuri vecāki par 75 gadiem, klopidoģrela lietošana jāuzsāk, neizmantojot piesātinošo devu.

Pacientiem, kuriem tiek veikta primāra PKI, un pacientiem, kuriem PKI tiek veikta vairāk nekā 24 stundas pēc fibrinolītiskās terapijas saņemšanas, un kuri ir

- ≥ 75 gadus veci, 600 mg PD jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- Pediatriskā populācija

Ar efektivitāti saistītu jautājumu dēļ klopidoģrelu 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 apakšpunktu 4.4.).

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 liecina par asiņošanu (skatīt 4.8 apakšpunktu) nekavējoties jāapsver asins šūnu skaita noteikšana un/vai citas atbilstošas analīzes. Tāpat kā citi antiagreganti, arī klopidoģrels jālieto uzmanīgi pacientiem, kam var būt palielināts asiņošanas risks traumas, operācijas vai cita patoloģiska stāvokļa dēļ, un pacientiem, kas saņem ārstēšanu ar ASS, heparīnu, glikoproteīna IIb/IIIa inhibitoriem vai nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (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). Paaugstināta asiņošanas riska dēļ trīskārša antiagregantu terapija (klopidoģrels + ASS + dipiridamols) insulta sekundārajai profilaksei nav ieteicama pacientiem ar akūtu ne-kardioembolisku išēmisku insultu vai PIL (skatīt 4.5. un 4.8. 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 klopidoģrelu un perorālos antikoagulantus, jo tas var pastiprināt asiņošanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

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

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

Klopidoģrela 600 mg piesātinošā deva nav ieteicama pacientiem ar akūtu koronāro sindromu bez ST

segmenta pacēluma un ≥ 75 gadu vecumā, jo šajā populācijā ir palielināts asiņošanas risks.

Tā kā klīniskie dati par ≥ 75 gadus veciem pacientiem, kam pēc STEMI ir veikta PKI, ir ierobežoti, kā arī tādēļ, ka ir palielināts asiņošanas risks, 600 mg piesātinošas klopidogrela devas lietošana ir apsverama tikai tad, kad ārsts ir novērtējis asiņošanas risku konkrētam pacientam.

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 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 antitrombotiskās terapijas lietošana nav ieteicama (skatīt 4.1. apakšpunktu).
- *Nesen pārciests viegls II vai vidēja vai augsta riska PIL 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, klopidoģrelu, 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 klopidoģrela lietošanu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir nepietiekama, tādēļ šiem pacientiem klopidoģrels 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 klopidoģrels jālieto uzmanīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

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

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

Heparīns: ar veselīiem cilvēkiem veiktā klīniskā pētījumā klopidoģrela lietošanas dēļ nebija jāpielāgo heparīna deva un nemainījās heparīna ietekme uz asinsreci. Vienlaikus heparīna lietošana neietekmēja klopidoģrela izraisītu trombocītu agregācijas inhibēšanu. Iespējama farmakodinamiska mijiedarbība starp klopidoģrelu un heparīnu, kas var palielināt asiņošanas risku, tādēļ, lietojot jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

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

Citas vienlaikus lietotas zāles:

CYP2C19 inducētāji

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

Rifampicīns ir spēcīgs *CYP2C19* inducētājs, tādēļ pēc tā lietošanas paaugstinās klopidoģrela 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 klopidoģrels par tā aktīvo metabolītu tiek metabolizēts daļēji ar *CYP2C19* palīdzību, sagaidāms, ka zāles, kas kavē šā enzīma aktivitāti, samazinās klopidoģrela 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 klopidoģrelu vai ar 12 stundas ilgu starplaiku starp abu zāļu lietošanu par 45% (piesātinošās devas gadījumā) un 40% (balstdevas gadījumā) samazināja aktīvā metabolīta iedarbības intensitāti. Šī samazināšanās bija saistīta ar trombocītu agregācijas inhibīcijas samazināšanos par 39% (piesātinošās devas gadījumā) un 21% (balstdevas gadījumā). Paredzams, ka esomeprazola mijiedarbība ar klopidoģrelu ir līdzīga.

Gan novērojošā, gan klīniskajā 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 klopidoģrelu var lietot vienlaikus ar pantoprazolu.

Nav pierādījumu, ka citas zāles, kas samazina kuņģa skābes līmeni, piemēram, H2 blokatori vai antacīdi līdzekļi, ietekmē klopidoģrela 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 klopidoģrela piesātinošās terapijas shēmas laikā pēc asinsvadu obstrukcijas novēršanas atkārtoti radās asinsvadu nosprostojums vai trombotiski notikumi. Vidējā trombocītu inhibīcija var samazināties, lietojot klopidoģrelu un ritonavīru vienlaicīgi. Tādēļ vienlaicīgi lietot klopidoģrelu ar pastiprinātu ART nav ieteicams.

Citas zāles: lai novērtētu farmakodinamiskas un farmakokinētiskas mijiedarbības iespējamību, veikti vairāki citi klīniskie pētījumi, lietojot vienlaikus klopidoģrelu un citas zāles. Lietojot klopidoģrelu

vienlaikus ar atenololu, nifedipīnu vai ar abiem šiem līdzekļiem, klīniski nozīmīgu farmakodinamisku mijiedarbību nenovēroja. Turklāt klopidoģrela farmakodinamisko aktivitāti nozīmīgi neietekmēja lietošana vienlaikus ar fenobarbitālu vai estrogēnu.

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

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

Zāles – CYP2C8 substrāti: konstatēts, ka klopidoģrels veselīem brīvprātīgajiem pastiprina repaglinīda kopējo iedarbību. *In vitro* pētījumos novērots, ka repaglinīda kopējās iedarbības pastiprināšanos nosaka klopidoģrela glikuronīda metabolīta izraisītā CYP2C8 inhibīcija. Koncentrācijas paaugstināšanās riska dēļ plazmā klopidoģrels 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 klopidoģrelu un dažām pacientiem ar aterotrombotisku slimību bieži lietotām zālēm nav veikti. Tomēr klīniskajos pētījumos ar klopidoģrelu iesaistītie pacienti vienlaikus saņēma dažādas zāles, tostarp diurētiskos līdzekļus, bēta 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 P2Y₁₂ inhibitorus, vienlaicīga opioīdu agonistu lietošana var aizkavēt un mazināt klopidoģrela 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 klopidoģrels pacientiem pastiprina rosuvastatīna iedarbību. Pēc 300 mg klopidoģrela lietošanas rosuvastatīna AUC palielinās 2 reizes un C_{max} – 1,3 reizes, bet pēc atkārtotas 75 mg klopidoģrela devas lietošanas AUC palielinās 1,4 reizes, bet C_{max} netiek ietekmēta.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Tā kā nav pieejami klīniski dati par klopidoģrela lietošanu grūtniecības laikā, piesardzības nolūkā klopidoģrelu nav ieteicams lietot grūtniecības laikā. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu nelabvēlīgu ietekmi uz grūtniecību, embriionāla/augļa attīstību, dzemdībām vai attīstību pēc dzemdībām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem klopidoģrelam nav konstatēta ietekme uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Klopidoģrels 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 un 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 + 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.

TARDIS pētījumā pacientiem ar nesenu išēmisku insultu, kuri saņēma intensīvu antiagregantu terapiju ar trim zālēm (ASS + klopidogrels + dipiridamols), bija biežāka un smagāka pakāpes asiņošana, salīdzinot ar klopidogrela viena paša vai kombinētu ASS un dipiridamola lietošanu (pielāgots kopējais OR 2,54, 95%). TI 2,05-3,16, p<0,0001).

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 hemofīlija, granulocitopēnija, anēmija
Sirds funkcijas traucējumi				<i>Kounis</i> sindroms (vazospastiska alerģiska stenokardija/alergisks miokarda infarkts) saistībā ar paaugstinātas jutības reakciju pret klopidoģrelu*
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	Deguna asiņošana			Elpceļu asiņošana (asiņu sīplaušana, plaušu asiņošana), bronhu spazmas,

videnes slimības				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, 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 (AĢEP), angioneirotiska tūska, zāļu izraisīts paaugstinātas jutības sindroms, zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS - <i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i>), eritematozi vai eksfoliatīvi izsitumi, nātrene, ekzēma, 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	Asiņošana dūriena vietā			Drudzis

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 klopīdogrelu 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.

Klopīdogrels 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 klopīdogrela 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 novērsts jauns išēmisks notikums. Veicot kopējās mirstības kā sekundārā rezultāta analīzi, nekonstatēja nozīmīgu atšķirību starp klopīdogrelu (5,8%) un ASS (6,0%).

Veicot apakšgrupu analīzi pēc slimības (miokarda infarkts, išēmisks insults un PAS), lielāko guvumu (sasniegto statistisko nozīmību $p = 0,003$) novēroja pacientiem, kas bija iekļauti pētījumā PAS dēļ (īpaši tiem, kam anamnēzē bija arī miokarda infarkts) (RRM = 23,7%; TI: 8,9 – 36,2), un mazāka (statistiski nenoīmīga 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, klopīdogrels 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 klopīdogrela labvēlīgā ietekme par 75 gadiem vecākiem pacientiem bija mazāka nekā novērots ≤ 75 g.v. pacientiem. Tā kā CAPRIE pētījumā nebija plānots novērtēt efektivitāti konkrētās apakšgrupās, nav skaidrs, vai relatīvā riska mazināšanās atšķirība starp slimībām ir īsta vai gadījuma rezultāts.

Akūts koronārs sindroms

CURE pētījumā bija iekļauti 12 562 pacienti ar akūtu koronāru sindromu bez ST segmenta pacēluma (nestabila stenokardija vai miokarda infarkts bez Q zoba), kas stacionēti 24 h laikā kopš jaunākās sāpju epizodes sākuma vai išēmijas simptomu rašanās. Pacientiem bija jābūt jaunai išēmijai atbilstošām EKG pārmaiņām vai palielinātam sirds enzīmu, vai troponīna I vai T līmenim vismaz 2 reizes virs augšējās normas robežas. Pacienti randomizēti saņēma klopīdogrelu (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 klopīdogrela 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%) klopīdogrela grupā un 719 (11,4%) placebo grupā – klopīdogrela 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 klopīdogrela + ASS grupā novērotā labvēlīgā ietekme vairāk nepalielinājās, bet asiņošanas risks saglabājās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Pacientu skaits, kam radās ko–primārais rezultāts (KV nāve, MI, insults vai rezistenta išēmija), bija 1035 (16,5%) klopīdogrela grupā un 1187 (18,8%) placebo grupā, klopīdogrela 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%) klopīdogrela grupā un 363 (5,8%) placebo grupā].

Nenovēroja ietekmi uz atkārtotas hospitalizācijas biežumu nestabilas stenokardijas dēļ.

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

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

Miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu

Pacientiem ar MI ar akūtu ST segmenta pacēlumu (STEMI) klopīdogrela drošums un efektivitāte tika vērtēta 2 randomizētos, placebo kontrolētos, dubultmaskētos pētījumos – *CLARITY*, prospektīvi analizējot pētījumā *CLARITY* iekļauto pacientu apakšgrupas (*CLARITY PCI*), un *COMMIT*.

CLARITY pētījumā tika iekļauts 3491 pacients 12 stundu laikā pēc MI ar ST segmenta pacēlumu sākšanās un kam tika plānota trombolītiskas terapijas lietošana. Pacienti saņēma klopīdogrelu (300 mg piesātinošā deva, pēc tam 75 mg dienā, n=1752) vai placebo (n=1739), abus kombinācijā ar ASS (150 – 325 mg piesātinošā deva, pēc tam 75 – 162 mg dienā), fibrinolītisku līdzekli un, ja tas bija piemērots, ar heparīnu. Pacienti tika novēroti 30 dienas. Primāri vērtētais raksturlielums bija kombinēts – nosprostotā ar infarktu saistītā artērija pirms izrakstīšanas veiktā angiogrammā vai nāve, vai atkārtots MI pirms koronāras angiogrāfijas. Pacientiem, kam netika veikta angiogrāfija, primāri vērtētais raksturlielums bija nāve vai atkārtots miokarda infarkts pēc 8 dienām vai pēc izrakstīšanās no slimnīcas. Pacientu grupā bija iekļauti 19,7% sieviešu un 29,2% pacientu ≥ 65 gadu vecuma. 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 klopīdogrela grupā un 21,7% placebo grupā sasniedza primāro vērtēto raksturlielumu, kas deva absolūtu samazināšanos par 6,7% un krusteniskās attiecības samazināšanos par 36% par labu klopīdogrelam (95% TI: 24 - 47%; p < 0,001), galvenokārt saistībā ar nosprostoto infarkta skarto artēriju samazināšanos. Šis ieguvums bija visās iepriekš norādītās apakšgrupās, ietverot pacienta vecumu un dzimumu, infarkta lokalizāciju un lietotā fibrinolītiskā līdzekļa vai heparīna veidu.

Pētījumā *CLARITY PCI* apakšgrupu analīzei tika pakļauti 1863 pacienti pēc STEMI, kuriem bija veikta PKI. Salīdzinājumā ar placebo saņēmējiem (n=930) 300 mg klopīdogrela piesātinošo devu (PD) saņēmušajiem pacientiem (n = 933) pēc PKI būtiski samazinājās kardiovaskulāras nāves, MI un insulta sastopamība (3,6 % pēc klopīdogrela lietošanas pirms ārstēšanas pret 6,2 % pēc placebo lietošanas, HR = 0,54, 95 % TI 0,35–0,85; p = 0,008), 300 mg klopīdogrela PD saņēmušajiem pacientiem 30 dienu laikā pēc PKI būtiski samazinājās kardiovaskulāras nāves, MI un insulta sastopamība (7,5 % pēc klopīdogrela lietošanas pirms ārstēšanas pret 12,0 % pēc placebo lietošanas, HR = 0,59, 95 % TI 0,43–0,81; p = 0,001), tomēr šis apvienotais iznākums, vērtējot pētījuma *CLARITY* kopējo populāciju, nebija statistiski nozīmīgs kā sekundārais mērķa kritērijs. Abu terapijas grupu atšķirības, vērtējot pēc nozīmīgas vai maznozīmīgas asiņošanas biežuma, netika novērotas (2,0 % pēc klopīdogrela lietošanas pirms ārstēšanas pret 1,9 % pēc placebo lietošanas, p < 0,99). Šīs analīzes laikā atklātais pamato agrīnu piesātinošas klopīdogrela devas lietošanu pēc STEMI un stratēģiju, kas paredz klopīdogrela premedikāciju visiem pacientiem, kam plānota PKI.

Ar 2x2 koeficientu modelētā *COMMIT* pētījumā tika iekļauti 45 852 pacienti ar MI simptomiem vai aizdomām par to ar EKG novirzēm (piemēram, ST pacēlums, ST depresija vai kūlīša kreisā zara

blokāde) 24 stundas pēc rašanās. Pacienti saņēma klopīdogrelu (75 mg dienā, n=22 961) vai placebo (n=22 891) kombinācijā ar ASS (162 mg dienā) 28 dienas vai līdz izrakstīšanai no slimnīcas. Papildus primārie vērtētie raksturlielumi bija jebkāda cēloņa nāve un atkārtota infarkta vai insulta pirmā rašanās vai nāves iestāšanās. Grupa sastāvēja no 27,8% sieviešu, 58,4% pacientu ≥ 60 gadu vecumam (26% ≥ 70 gadu vecumam) un 54,5% pacientu, kas saņēma fibrinolītiskus līdzekļus.

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

600 mg piesātinošas klopīdogrela devas lietošana pacientiem ar akūtu koronāro sindromu, kuriem tiek veikta PKI

CURRENT-OASIS-7 (Optimālu klopīdogrela un acetilsalicilskābes devu lietošana, lai samazinātu gadījumu recidīvus – septītā organizācija išēmisko sindromu novēršanas stratēģiju vērtēšanai (“*Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes*”))

Šajā faktoriālajā pētījumā bija iekļautas 25 086 personas ar akūtu koronāro sindromu, kurām plānota agrīna PKI. Pacientiem bija randomizēti nozīmētas vai nu dubultas klopīdogrela devas (600 mg 1. dienā, 150 mg 2.–7. dienā un pēc tam pa 75 mg dienā), lai to lietošanu salīdzinātu ar standartdevu lietošanu (300 mg 1. dienā un pēc tam pa 75 mg dienā), vai lielas ASS devas (300–325 mg dienā), lai to lietošanu salīdzinātu ar mazu ASS devu (75–100 mg dienā) lietošanu. 24 835 iekļautajiem pacientiem, kam bija AKS, tika veikta koronārā angiogrāfija, un 17 263 pacientiem tika veikta PKI. Salīdzinājumā ar standartdevu lietošanu pacientiem, kam bija izdarīta PKI, klopīdogrela dubultdevu lietošana samazināja primārā mērķa kritērija sastopamību (3,9 % pret 4,5 % gadījumu, korigētā HR = 0,86, 95 % TI 0,74–0,99, $p = 0,039$) un būtiski samazināja stentu trombozes sastopamību (1,6 % pret 2,3 % gadījumu, HR = 0,68, 95 % TI 0,55–0,85; $p = 0,001$). Nozīmīgas asiņošanas sastopamība, lietojot klopīdogrela dubultdevu, bija lielāka nekā tā standartdevu lietošanas gadījumā (1,6 % pret 1,1 % gadījumu, HR = 1,41, 95 % TI 1,09–1,83, $p = 0,009$). Šajā pētījumā 600 mg piesātinošu klopīdogrela devu efektivitāte ≥ 75 gadus veciem pacientiem bija līdzīga tai, kas novērota < 75 gadus veciem pacientiem.

ARMYDA-6 MI (Antiagregantu terapija miokarda bojājumu mazināšanai angioplastikas laikā – miokarda infarkts (“*The Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty - Myocardial Infarction*”))

Šajā randomizētajā prospektīvajā starptautiskajā daudzcentru pētījumā neatliekamas PKI vai STEMI apstākļos tika vērtēta premedikācija ar 600 mg klopīdogrela PD, to salīdzinot ar premedikāciju, izmantojot 300 mg PD. Pacienti pirms PKI saņēma 600 mg ($n = 103$) klopīdogrela PD vai 300 mg ($n = 98$) klopīdogrela PD, un no nākamās dienas pēc PKI viņiem uz ne ilgāk kā vienu gadu tika nozīmētas 75 mg klopīdogrela dienas devas. Salīdzinājumā ar 300 mg PD saņēmušajiem pacientiem 600 mg PD saņēmušajiem pacientiem bija ievērojami mazāks infarkta apjoms. 600 mg PD grupā pēc PKI retāk tika novērota trombolīze, kad MI plūsma bija < 3 . pakāpes (5,8 % pret 16,3 % gadījumu, $p = 0,031$), pacientu izrakstīšanas laikā bija uzlabojusies viņu LVEF ($52,1 \pm 9,5$ % pret $48,8 \pm 11,3$ %, $p = 0,026$), un līdz 30. dienai retāk tika novēroti nevēlami smagi kardiovaskulāri notikumi (5,8 % pret 15 %, $p = 0,049$). Netika novērota ne asiņošanas, ne ievadīšanas vietā radušos komplikāciju sastopamības palielināšanās (sekundārais mērķa kritērijs 30. dienā).

HORIZONS-AMI (Iznākumu harmonizēšana, akūta miokarda infarkta gadījumos izmantojot revaskularizāciju un stentus (“*Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*”))

Šis *post hoc* analīzes rezultātu pētījums notika, lai novērtētu to, vai 600 mg klopīdogrela PD izraisa straujāku un vairāk izteiktu trombocītu aktivizēšanās inhibīciju. Analīzes laikā salīdzinājumā ar 300 mg devas lietošanu tika vērtēta 600 mg PD ietekme uz līdz 30. dienai novērotajiem klīniskajiem iznākumiem 3311 galvenajā pētījumā iekļautajiem pacientiem ($n = 1153$ 300 mg PD grupā un $n = 2158$ 600 mg PD grupā) pirms katetra ievadīšanas sirdī, pēc pacientu izrakstīšanas no stacionāra ≥ 6 mēnešus lietojot 75 mg dienas devas. Rezultāti norādīja uz būtiski mazāku 30 dienu laikā

novērotās nāves gadījumu (1,9 % pret 3,1 % gadījumu, $p = 0,03$), atkārtota infarkta (1,3 % pret 2,3 % gadījumu, $p = 0,02$) un nepārprotamas vai iespējamās stenta trombozes (1,7 % pret 2,8 % gadījumu, $p = 0,04$) biežumu pēc 600 mg PD lietošanas, turklāt nebija palielinājies asiņošanas biežums. Saskaņā ar vairāku mainīgo analīzes rezultātiem 600 mg PD lietošana ir neatkarīgs faktors, kas ļauj prognozēt mazāku 30 dienu laikā novērotu ar sirdi saistītu nevēlamu parādību sastopamību ($HR = 0,72$, 95% TI 0,53–0,98; $p = 0,04$). Ar koronāro artēriju šuntēšanu (CABG) nesaistītas nozīmīgas asiņošanas sastopamība bija 6,1 % 600 mg PD grupā un 9,4 % 300 mg PD grupā ($p = 0,0005$). Maznozīmīgas asiņošanas sastopamība bija 11,3 % 600 mg PD grupā un 13,8 % 300 mg PD grupā ($p = 0,03$).

Ilgstoša (12 mēnešus ilga) STEMI slimnieku ārstēšana ar klopidoģrelu pēc PKI

CREDO (Klopidoģrela lietošana nevēlamo blakusparādību sastopamības mazināšanai novērošanas laikā (*“Clopidoģrel for the Reduction of Adverse Events During Observation”*))

Šī ASV un Kanādā notikušā randomizētā dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījuma laikā tika vērtēts ieguvums, ko rada ilgstoša (12 mēnešus ilga) ārstēšana ar klopidoģrelu pēc PKI. 2116 pacienti tika randomizēti 300 mg klopidoģrela PD ($n = 1053$) vai placebo ($n = 1063$) saņemšanai 3–24 stundas pirms PKI. Visi pacienti saņēma arī 325 mg acetilsalicilskābes devas. Pēc tam abu grupu pacienti 28 dienas pēc kārtas saņēma 75 mg klopidoģrela dienas devas. Klopidoģrela grupas pacienti no 29. dienas 12 mēnešus pēc kārtas saņēma 75 mg klopidoģrela dienas devas, un kontroles grupas pacienti saņēma placebo. Abu grupu pacienti visa pētījuma garumā saņēma 81–325 mg ASS dienas devas. Pēc 1. gada salīdzinājumā ar placebo grupu klopidoģrela grupā tika novērota apvienotā nāves, MI un insulta riska samazināšanās (relatīvi par 26,9 %, 95 % TI 3,9–44,4 %; $p = 0,02$, absolūtā samazināšanās par 3 %). 1. gada laikā netika novērota būtiska plašas asiņošanas (8,8 % gadījumu klopidoģrela grupā pret 6,7 % placebo grupā, $p = 0,07$) vai maznozīmīgas asiņošanas biežuma palielināšanās (5,3 % gadījumu klopidoģrela grupā pret 5,6 % placebo grupā, $p = 0,84$). Galvenais šī pētījuma laikā izdarītais secinājums ir saistīts ar to, ka vismaz vienu gadu ilga klopidoģrela un ASS kombinācijas lietošanas turpināšana statistiski un klīniski nozīmīgi samazina būtisku trombozes gadījumu sastopamību.

EXCELLENT (Xience/Promus efektivitāte salīdzinājumā ar Cypher, mazinot vēlīnas mirstības sastopamību pēc stentēšanas (*“Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting”*))

Šī Korejā notikušā prospektīvā nemaskētā randomizētā pētījuma laikā tika vērtēts tas, vai sešus mēnešus ilga dubulta antiagregantu terapija (DAPT) var būt vismaz līdzvērtīga 12 mēnešus ilgai DAPT pēc tādu stentu implantēšanas, kuri izdala zāles. Pētījumā bija iekļauti 1443 pacienti pēc implantēšanas, kuriem bija nozīmēta sešus mēnešus ilga DAPT (vispirms sešus mēnešus lietojot 100–200 mg ASS dienas devas kopā ar 75 mg klopidoģrela dienas devām un pēc tam tikai ASS līdz 12 mēnešiem) vai 12 mēnešus ilga DAPT (100–200 mg ASS dienas devas kopā ar 75 mg klopidoģrela dienas devām 12 mēnešus pēc kārtas). Sešu un 12 mēnešu DAPT grupās netika novērotas būtiskas nesekmīgas revaskularizācijas (apvienotā iznākuma – kardiālas nāves, MI vai vajadzīgā asinsvada revaskularizācijas) sastopamības atšķirības ($HR = 1,14$, 95 % TI 0,70–1,86; $p = 0,60$). Turklāt šī pētījuma laikā sešu un 12 mēnešu DAPT grupās netika novērotas būtiskas drošumu raksturojošo iznākumu (nāves, MI, insulta, stenta trombozes vai ar TIMI saistītas plašas asiņošanas gadījumu) sastopamības atšķirības ($HR = 1,15$, 95 % TI 0,64–2,06; $p = 0,64$). Galvenais šajā pētījumā izdarītais secinājums bija saistīts ar to, ka, vērtējot pēc nesekmīgas revaskularizācijas riska, sešus mēnešus ilga DAPT ir bijusi vismaz līdzvērtīga 12 mēnešus ilgai DAPT.

P2Y₁₂ inhibitoru deeskalācija akūta koronārā sindroma gadījumā

Pāreja no spēcīgāka P2Y₁₂ receptoru inhibitora uz klopidoģrelu ar aspirīnu pēc akūtās 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 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.

Turpreti *post-hoc* analizēs 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 perkutānā koronārā intervence (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 klopidoģrela 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 ≥ 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 ($p = 0,36$), turpreti ≥ 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 klopidoģrela 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 klopidoģrela dienā 11,5 mēnešus. Tādējādi vadītās deeskalācijas grupā bija pacienti, kuri lietoja vai nu prazugrelu (40%), vai klopidoģrelu (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 ($p = 0,14$).

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

Notikumu skaits					
Galarezultāti pētījumos <i>CHANCE</i> un <i>POINT</i>	Terapijas grupa	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 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 klopīdogrelu un ASS.

Pētījums ACTIVE-A (n = 7554) bija daudzcentru randomizēts dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts pētījums, kura laikā klopīdogrels 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 klopīdogrelu vai perorālos antikoagulantus (PAK) vai kādas no šīm divām vielām nepanesība.

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

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

Pacientu, kas sasniedza primāro rezultātu (laiks līdz pirmajam insultam, MI, sistēmiskai ne-CNS embolijai vai asinsvadu patoloģiju izraisītai nāvei), skaits bija 832 (22,1%) ar klopīdogrelu + 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 klopīdogrelu + ASS, un 408 (10,8%) pacientiem, kas saņēma placebo + ASS (relatīvais riska samazinājums 28,4%; 95% TI 16,8% līdz 38,3%; $p = 0,00001$).

Pediātriskā populācija

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

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

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

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

Izkliēde

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

Biotransformācija

Klopidoģrels tiek plaši metabolizēts aknās. *In vitro* un *in vivo* klopidoģrels tiek metabolizēts divos galvenos metabolisma ceļos: viēnā darbojas esterāzes un notiek hidrolīze par neaktīvu karboksilskābes atvasinājumu (85% no aprītē esošiem metabolītiem), otrā darbojas daudzi P450 citohromi. Klopidoģrels vispirms tiek metabolizēts par 2-okso-klopidoģrela starpmetabolītu. Turpmākā 2-okso-klopidoģrela starpmetabolīta metabolismā rodas aktīvs metabolīts, klopidoģrela tiola atvasinājums. 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 liēlas piesātināšanās klopidoģrela devas lietošanas aktīvā metabolīta C_{max} ir divas reizes augstāka par to, ko novēro pēc četras diēnas ilgas 75 mg liēlas balstdevas lietošanas. C_{max} iestājas aptuveni 30 - 60 minūtes pēc devas ieņemšanas.

Eliminācija

Pēc iekšķīgas ar ^{14}C iezīmēta klopidoģrela lietošanas cilvēkam 120 h laikā pēc devas lietošanas aptuveni 50% preparāta izdalījās ar urīnu un aptuveni 46% preparāta ar izkārnījumiem. Pēc viēnas 75 mg perorālas devas lietošanas klopidoģrela 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 vājiem metabolizētājiem antiagregantu atbildreakcija bija vājāka un vidējā TAI (5 µM ADF) bija 24% (pēc 24 stundām) un 37% (5. dienā), salīdzinot ar 39% (pēc 24 stundām) un 58% (5. dienā) TAI plašajiem metabolizētājiem un 37% (pēc 24 stundām) un 60% (5. dienā) vidējiem metabolizētājiem. Kad vājie metabolizētāji saņēma 600 mg/150 mg shēmu, aktīvā metabolīta iedarbības intensitāte bija lielāka nekā izmantojot 300 mg/75 mg shēmu. Turklāt TAI bija 32% (pēc 24 stundām) un 61% (5. dienā), kas bija izteiktāka nekā vājiem 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 µM ADF) samazinās ar TAI intensitāti attiecīgi 5,9% un 21,4%.

CYP2C19 genotipa ietekme uz klīniskajiem rezultātiem pacientiem, kas ārstēti ar klopidogrelu, prospektīvi, randomizēti un kontrolēti nav pētīti. Ir bijušas daudzas retrospektīvas analīzes, tomēr lai vērtētu genotipa ietekmi uz pacientiem, kas ārstēti ar klopidogrelu, ir veikti šādi pētījumi: CURE (n = 2721), CHARISMA (n = 2428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477) un ACTIVE-A (n = 601), kā arī daudzi publicēti grupu pētījumi.

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

Pētījumā CHARISMA un vienā grupas pētījumā (*Simon*) lielāka notikumu sastopamība tika novērota tikai starp vājiem 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 klīrenss 5 – 15 ml/min) ADF inducētas trombocītu agregācijas nomākšana bija vājāka (25%) nekā novērota veseliem cilvēkiem, lai gan asinesteces laika pagarināšanās bija līdzīga kā veseliem 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 veseliem 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 mātīšu auglību un tas nav teratogēnisks ne žurkām, ne trušiem. Lietojot žurkām, kas zīda mazulīšus, 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:

Celuloze, mikrokristāliska
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Krospovidons (A tips)
Makrogols 6000
Hidrogenēta rīcineļļa

Apvalks:

Polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Talks

Makrogols 3000

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, 60, 84, 90, 100, 112 un 120 apvalkotajām tabletēm OPA/Al/PVC-Al blisteriepakojumā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

7 apvalkotās tabletes: EU/1/09/556/001

14 apvalkotās tabletes: EU/1/09/556/002

28 apvalkotās tabletes: EU/1/09/556/003

30 apvalkotās tabletes: EU/1/09/556/004

50 apvalkotās tabletes: EU/1/09/556/005

56 apvalkotās tabletes: EU/1/09/556/006

60 apvalkotās tabletes: EU/1/09/556/010

84 apvalkotās tabletes: EU/1/09/556/007

90 apvalkotās tabletes: EU/1/09/556/008

100 apvalkotās tabletes: EU/1/09/556/009

112 apvalkotās tabletes: EU/1/09/556/012

120 apvalkotās tabletes: EU/1/09/556/011

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 23. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 14. 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 NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotājs, 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

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

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Clopidogrel Krka 75 mg apvalkotās tabletes

clopidogrel

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

apvalkotā tablete

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

112 apvalkotās tabletes

120 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

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

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**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

7 apvalkotās tabletes: EU/1/09/556/001
14 apvalkotās tabletes: EU/1/09/556/002
28 apvalkotās tabletes: EU/1/09/556/003
30 apvalkotās tabletes: EU/1/09/556/004
50 apvalkotās tabletes: EU/1/09/556/005
56 apvalkotās tabletes: EU/1/09/556/006
60 apvalkotās tabletes: EU/1/09/556/010
84 apvalkotās tabletes: EU/1/09/556/007
90 apvalkotās tabletes: EU/1/09/556/008
100 apvalkotās tabletes: EU/1/09/556/009
112 apvalkotās tabletes: EU/1/09/556/012
120 apvalkotās tabletes: EU/1/09/556/011

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Clopidogrel Krka 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 Krka 75 mg apvalkotās tabletes

clopidogrel

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

KRKA

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Clopidogrel Krka 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, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

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

1. Kas ir Clopidogrel Krka un kādam nolūkam tās lieto

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

Clopidogrel Krka 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 Krka 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, vai
- Jums ir bijušas stipras sāpes krūtīs, ko sauc par nestabilu stenokardiju vai miokarda infarktu (sirdslēkmi). Šī traucējuma ārstēšanai ārsts var būt Jums nosprostotā vai sašaurinātajā artērijā ievietojis stentu, lai atjaunotu efektīvu asins plūsmu. Jums, 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 daudz efektīvāki par acetilsalicilskābi vai kombinētu Clopidogrel Krka un acetilsalicilskābes lietošanu. Jūsu ārstam Clopidogrel Krka plus acetilsalicilskābe jānozīmē, ja Jūs nevarat lietot „perorālos antikoagulantus” un neesat pakļauts masīvas asiņošanas riskam.

2. Kas Jums jāzina pirms Clopidogrel Krka lietošanas

Nelietojiet Clopidogrel Krka šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret klopidoģrelu 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 Krka lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

- Ja Jums ir asiņošanas risks, piemēram,
 - slimība, kas rada iekšējas asiņošanas risku (piemēram, kuņģa čūla),
 - asins slimība, kas rada iekšējas asiņošanas iespēju (audu, orgānu vai 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.
- Ja Jums iepriekš ir bijusi netraumatiskas izcelsmes asiņošana galvas smadzenēs.

Kamēr lietojat Clopidogrel Krka:

- 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. 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 iedarbību, jo tās kavē asins recekļa veidošanos. Sīku iegriezumam vai ievainojumam gadījumā, piemēram, iegriežot sev skujoties, tas parasti nav jāņem vērā. Tomēr, ja Jūs uztrauc Jūsu asiņošana, Jums uzreiz jāsaazinās 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 Krka

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

Dažas citas zāles var ietekmēt Clopidogrel Krka 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 vai citus trombocītu salīšanu kavējošus līdzekļus,
 - selektīvos serotonīna atpakaļsaistes inhibitorus (piemēram, bet ne tikai fluoksetīnu vai fluvoksamīnu) – 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,
- 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 klopidoģrelu 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 Krka 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 Krka kopā ar uzturu un dzērienu

Clopidogrel Krka 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 Krka lietošanas. Ja Jums iestājas grūtniecība Clopidogrel Krka lietošanas laikā, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, jo nav ieteicams lietot klopidoģrelu 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 Krka nav raksturīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Clopidogrel Krka

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 Krka 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 Krka (4 vai 8 tabletes pa 75 mg). Pēc tam ieteiktā deva ir viena 75 mg Clopidogrel Krka 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 Krka devu (četras 75 mg tabletes). Nākamās 3 nedēļas ieteiktā deva ir viena Clopidogrel Krka 75 mg tablete dienā, kā norādīts iepriekš, kopā ar acetilsalicilskābi.

Pēc šī perioda beigām ārsts Jums parakstīs vai nu tikai Clopidogrel Krka, vai tikai acetilsalicilskābi.

Jums jālieto Clopidogrel Krka, kamēr ārsts Jums to paraksta.

Ja esat lietojis Clopidogrel Krka vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Clopidogrel Krka

Ja esat aizmirsis lietot Clopidogrel Krka 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 Krka

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. 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 Krka, 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 Krka 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. 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, 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 Krka

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot 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. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Clopidogrel Krka satur

- Aktīvā viela ir klopidogrels. Katra apvalkotā tablete satur 75 mg klopidogrela (hidrohlorīda veidā).
- Citas sastāvdaļas (palīgvielas) ir mikrokristāliskā celuloze, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, krospovidons (A tips), makrogols 6000, hidrogenēta rīcineļļa tabletes kodolā un polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), talks un makrogols 3000 tabletes apvalkā.

Clopidogrel Krka ārējais izskats un iepakojums

Apvalkotās tabletes ir rozā, apaļas un nedaudz abpusēji izliektas.

Pieejams kastītēs pa 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112 un 120 apvalkotajām tabletēm blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovēnija
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Vācija

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

Beigi/Belgique/Belgien
KRKA Belgium, SA.

Lietuva
UAB KRKA Lietuva

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България

KRKA България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0)6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA – FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 101

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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