

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel ratiopharm 75 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra apvalkotā tablete satur 59,05 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Gaiši rozā vai rozā kapsulas formas apvalkotās tabletes, ar iespiestu skaitli tabletes vienā pusē „93” un otrā pusē „7314”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Aterotrombozes notikumu sekundāra profilakse

Klopidogrels paredzēts lietošanai

- Pieaugušiem pacientiem pēc pārciesta miokarda infarkta (dažas dienas līdz mazāk nekā 35 dienas), išēmiska insulta (7 dienas līdz mazāk nekā 6 mēneši) vai kad ir apstiprināta perifērisko artēriju slimība.
- Pieaugušiem pacientiem, kuriem 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, kuriem 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 $ABCD2^1$ 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 vienlaicīgi ir mazs asiņošanas risks, klopidogrels kombinācijā ar ASS ir paredzēts aterotrombozes un trombembolijas notikumu, tostarp arī insulta profilaksei.

Sīkāku informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā.

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*).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

- Pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem
Klopidogrelu lieto reizi dienā pa 75 mg.
Pacienti ar akūtu koronāru sindromu:
 - akūts koronārs sindroms bez ST segmenta pacēluma (nestabila stenokardija vai miokarda infarkts bez Q zoba): ārstēšana ar klopidogrelu jāsāk, lietojot vienu 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 vienu reizi dienā (kopā ar acetilsalicilskābi (ASS) 75-325 mg dienā). Tā kā lielākas ASS devas radīja lielāku asiņošanas risku, nav ieteicams lietot ASS devu lielāku par 100 mg. Optimālais ārstēšanas ilgums nav noteikts. Klīniskā pētījuma dati apstiprina lietošanas ilgumu līdz 12 mēnešiem, un maksimālo ieguvumu novēroja pēc 3 mēnešiem (skatīt 5.1. apakšpunktu);
 - akūts miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu:
 - medikamentozi ārstētiem pacientiem, kas piemēroti trombolītiskai/fibrinolītiskai terapijai, klopidogrels jālieto pa 75 mg 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 lietošana jāsāk 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 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 izlaista devas lietošanas reize:

- ja pagājušas mazāk nekā 12 stundas pēc paredzētā lietošanas laika, pacientam nekavējoties jālieto deva un nākamā deva jālieto parastajā lietošanas laikā;
- ja pagājušas vairāk nekā 12 stundas: pacientam jālieto nākamā deva parastajā laikā un nedrīkst lietot dubultu 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 piesātinošas 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, klopidogrela 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).

- *Pediātriskā populācija*
Klopidogrelu nedrīkst lietot bērniem efektivitātes apsvērumu dēļ (skatīt 5.1. apakšpunktu).
- *Nieru darbības traucējumi*
Terapeitiskā pieredze pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir ierobežota (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- *Aknu darbības traucējumi*
Terapeitiskā pieredze pacientiem ar vidēji smagu aknu slimību, kuriem var būt hemorāģiska diatēze, ir ierobežota (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Zāles var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

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 nekavējoties jāapsver asins šūnu skaita noteikšana un/vai citas atbilstošas analīzes, ja ārstēšanas laikā rodas asiņošanas klīniskie simptomi, kas liecina par asiņošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tāpat kā citi antiagreganti, arī klopidogrels jālieto uzmanīgi pacientiem, kuriem var būt palielināts asiņošanas risks traumas, operācijas vai cita patoloģiska stāvokļa dēļ, un pacientiem, kuri saņem ārstēšanu ar ASS, heparīnu, glikoproteīna IIb/IIIa inhibitoriem vai nesteroidajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), tostarp Cox-2 inhibitoriem, selektīviem serotonīna atpakaļsaistīšanas 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 (klopidogrels + 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 vienlaicīgi 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 jebkuru jaunu zāļu lietošanas.

Klopidogrels pagarina asinstecees laiku un tas uzmanīgi jālieto pacientiem, kuriem 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 ≥ 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 vienlaicīgi ar neiroloģisku atradi, nieru darbības traucējumiem vai drudzi. TTP ir potenciāli letāls stāvoklis, kad nepieciešama tūlītēja ārstēšana, ieskaitot plazmaferēzi.

Iegūta hemofilija

Pēc klopidogrela lietošanas ziņots par iegūtu hemofiliju. Gadījumos, kad apstiprināta izolēta aktivētā parciālā tromboplastīna laika (APTL) pagarināšanās, ar vai bez asiņošanas, jāņem vērā iegūtas hemofilijas iespējamība. Pacienti, kuriem apstiprināta iegūtas hemofilijas diagnoze, jāārstē speciālistiem un klopidogrela lietošana jāpārtrauc.

Nesen pārceists 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 pārceists 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 P4502C19 (CYP2C19)

Farmakoģenētiskā ietekme: pacientiem ar pavājinātu CYP2C19 metabolismu, lietojot klopidogrelu ieteiktajās devās, veidojas mazāk klopidogrela aktīvā metabolīta, un tam piemīt mazāka ietekme uz trombocītu funkciju. Ir pieejami testi, ar kuru palīdzību var noteikt pacienta CYP2C19 genotipu.

Tā kā klopidogrelu par tā aktīvo metabolītu daļēji metabolizē CYP2C19, šī enzīma aktivitāti inhibējošu zāļu lietošana var samazināt klopidogrela aktīvā metabolīta līmeni. Šāda veida mijiedarbības klīniskā nozīme nav skaidra. Piesardzības nolūkā jāizvairās no spēcīgu vai vidēji

spēcīgu CYP2C19 inhibitoru vienlaicīgas lietošanas (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 vienlaicīgi tiek ārstēti ar klopidogrelu un zālēm, kas ir CYP2C8 substrāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Krusteniskas reakcijas starp tiēnpiridīniem

Jānoskaidro pacienta anamnēze attiecībā par paaugstinātu jutību pret tiēnpiridīnu 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 krusteniskas reakcijas, piemēram, trombocitopēniju un neitropēniju. Pacientiem, kuriem iepriekš bijusi alerģiska un/vai hematoloģiska reakcija pret vienu no tiēnpiridīniem, var būt paaugstināts tādas pašas vai citas reakcijas rašanās risks pret citu tiēnpiridīnu. Jāuzrauga, vai pacientiem, kuriem ir diagnosticēta alerģija pret tiēnpiridīniem, nerodas paaugstinātas jutības pazīmes.

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

Lietošanas pieredze ir nepietiekama pacientiem ar vidēji smagu aknu slimību, kam var būt hemorāģiskā diatēze. Tādēļ šai pacientu grupai klopidogrels jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Laktoze

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

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 lietojami antikoagulanti: nav ieteicams vienlaicīgi lietot klopidogrelu un perorāli lietojamus antikoagulantus, jo tas var pastiprināt asiņošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lai gan pacientiem, kuri saņēma ilgstošu varfarīna terapiju, klopidogrela 75 mg/dienā lietošana neietekmēja S-varfarīna farmakokinētiku vai starptautisko standartizēto koeficientu (INR – *International Normalised Ratio*), klopidogrela lietošana vienlaicīgi ar varfarīnu palielina asiņošanas risku, jo iespējama neatkarīga ietekme uz hemostāzi.

Glikoproteīna IIb/IIIa inhibitori: klopidogrels ar piesardzību jālieto pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto glikoproteīna IIb/IIIa inhibitorus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Heparīns: ar veselīgiem cilvēkiem veiktajā klīniskajā pētījumā klopidogrela lietošanas dēļ nebija jāpielāgo heparīna deva un nemainījās heparīna ietekme uz asinsreci. Vienlaicīga heparīna lietošana neietekmēja klopidogrela izraisītu trombocītu agregācijas inhibēšanu. Iespējama farmakodinamiska mijiedarbība starp klopidogrelu un heparīnu, kas var palielināt asiņošanas risku, tādēļ, lietojot vienlaicīgi, jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

NPL: ar veselīgiem brīvprātīgajiem veiktā klīniskā pētījumā vienlaicīgi 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 vienlaicīgi jālieto ar piesardzību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Citas vienlaicīgi 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 daļēji tiek metabolizēts ar CYP2C19 palīdzību, sagaidāms, ka zāles, kas kavē šā enzīma aktivitāti, samazinās klopidogrela aktīvā metabolīta līmeni un klīnisko efektivitāti. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav skaidra. Piesardzības nolūkā nedrīkst vienlaicīgi lietot spēcīgus vai vidēji spēcīgus CYP2C19 inhibitorus (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

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

Protonu sūkņa inhibitori (PSI): 80 mg omeprazola lietošana vienu reizi dienā vai nu kopā ar klopidogrelu, vai ar 12 stundu starplaiku samazināja aktīvā metabolīta iedarbību par 45% (piesātinošai devai) un 40% (uzturošai devai). Šis samazinājums bija saistīts ar trombocītu agregācijas inhibīcijas samazināšanos par 39% (piesātinošajai devai) un 21% (uzturošajai devai). Sagaidāms, ka esomeprazolam ir līdzīga mijiedarbība ar klopidogrelu.

Gan novērojošajā, 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).

Mazāk izteikta metabolītu iedarbības samazināšanās ir novērota ar pantoprazolu vai lansoprazolu. Aktīvā metabolīta koncentrācija plazmā samazinājās par 20% (piesātinošai devai) un 14% (uzturošai devai), vienlaicīgi lietojot pantoprazolu 80 mg vienu reizi dienā. Tas bija saistīts ar vidējās trombocītu agregācijas inhibīcijas samazināšanos attiecīgi par 15% un 11%. Šie rezultāti liecina, ka klopidogrelu var lietot kopā ar pantoprazolu.

Nav pierādījumu, ka citas zāles, kas samazina kuņģa skābes līmeni, piemēram, H2 blokatori vai antacīdi līdzekļi, ietekmē klopidogrela antiagreganta iedarbību.

Pastiprināta pretretrovīrusu terapija (anti-retroviral therapies, ART)

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

Novērots, ka ar HIV inficētiem pacientiem, kas saņēma ar ritonavīru vai kobicistatu pastiprinātu ART, nozīmīgi samazinājās trombocītu inhibīcija. Lai arī šīs atrades klīniskā nozīme nav skaidra, ir saņemti spontānie ziņojumi par HIV inficētiem pacientiem, kuri saņēma ar ritonavīru pastiprinātu ART un kuriem klopidogrela piesātinošās terapijas shēmas laikā pēc asinsvadu obstrukcijas novēršanas atkārtoti radās asinsvadu 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 vienlaicīgi klopidogrelu un citas zāles. Lietojot klopidogrelu vienlaicīgi ar atenololu, nifedipīnu vai ar abiem šiem līdzekļiem, klīniski nozīmīgu farmakodinamisku mijiedarbību nenovēroja. Turklāt klopidogrela farmakodinamisko aktivitāti nozīmīgi neietekmēja lietošana vienlaicīgi ar fenobarbitālu vai estrogēnu.

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

CAPRIE pētījuma dati liecina, ka fenitoīnu un tolbutamīdu, kuru metabolisms notiek ar CYP2C9 starpniecību, var droši lietot vienlaicīgi ar klopidogrelu.

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

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

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

Rosuvastatīns: konstatēts, ka klopidogrels pacientiem pastiprina rosuvastatīna iedarbību. Pēc 300 mg klopidogrela lietošanas rosuvastatīna AUC palielinās 2 reizes un C_{max} – 1,3 reizes, bet pēc atkārtotas 75 mg klopidogrela 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 klīniskie 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, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai attīstību pēc dzemdībām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem klopidogrelam nav konstatēta ietekme uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Klopidogrels neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par drošumu

Klopidogrela drošums novērtēts vairāk nekā 44 000 pacientiem, kuri piedalījās klīniskajos pētījumos, ieskaitot vairāk nekā 12000 pacientu, kuri tika ārstēti 1 gadu vai ilgāk. Kopumā *CAPRIE* pētījumā 75 mg klopidogrela dienas devas efekts bija salīdzināms ar 325 mg ASS dienas devas efektu, 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 grupā un ASS grupā bija līdzīga.

CURE pētījumā nenovēroja masīvas asiņošanas biežuma palielināšanos, lietojot klopidogrelu kopā ar ASS, 7 dienu laikā pēc koronārās artērijas šuntēšanas operācijas pacientiem, kuri pārtrauca terapiju vairāk nekā piecas dienas pirms operācijas. Pacientiem, kuri turpināja terapiju piecas dienas pēc šuntēšanas operācijas, notikuma sastopamības biežums bija 9,6% klopidogrela kopā ar ASS grupā un 6,3% placebo kopā ar ASS grupā.

CLARITY pētījumā bija vispārēja asiņošanas palielināšanās klopidogrela kopā ar ASS grupā salīdzinājumā ar placebo kopā ar ASS grupu. Izteiktas 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, salīdzinot ar 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, salīdzinot ar 1,8% gadījumu). Salīdzinājumā ar placebo + ASS grupu, klopidogrela + ASS terapijas grupā intrakraniālas asiņošanas gadījumu sastopamība bija lielāka (attiecīgi 0,8% gadījumu, salīdzinot ar 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* |
|---|--------------|---|---|---|
| <i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i> | | Trombocitopēnija, leukopēnija, eozinofīlija | Neitropēnija, tai skaitā 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 klopidogrelu* |
| <i>Imūnās sistēmas traucējumi</i> | | | | Seruma slimība, anafilaktoīdas reakcijas, krusteniska zāļu paaugstinātas jutības reakcija pret tiēnpiridīniem (piemēram, tiklopidīnu, prazugrelu) (skatīt 4.4. apakšpunktu)*, |

| Orgānu sistēmas grupa | Bieži | Retāk | Reti | Ļoti reti, nav zināmi* |
|--|--|---|----------------------------|---|
| | | | | insulīna autoimūnais sindroms, kas var izraisīt smagu hipoglikēmiju, īpaši pacientiem ar HLA DRA4 apakštipu (biežāk sastopams japāņu populācijā)* |
| <i>Psihiskie traucējumi</i> | | | | Halucinācijas, apjukums |
| <i>Nervu sistēmas traucējumi</i> | | Intrakraniāla asiņošana (ziņots par dažiem gadījumiem ar letālu iznākumu), galvassāpes, parestēzija, reibonis | | Garšas sajūtas traucējumi, ageizija |
| <i>Acu bojājumi</i> | | Asiņošana acīs (konjunktivālā, intraokulārā, asiņošana tīklenē) | | |
| <i>Ausu un labirinta bojājumi</i> | | | Vertigo | |
| <i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i> | Hematoma | | | Smaga asiņošana, operācijas brūces asiņošana, vaskulīts, hipotensija |
| <i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i> | Deguna asiņošana | | | Elpceļu asiņošana (asiņu sļaušana, plaušu asiņošana), bronhu spazmas, intersticiāls pneimonīts, eozinofilā pneimonija |
| <i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i> | 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 (ieskaitot čūlaino vai limfocītisko kolītu), stomatīts |
| <i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i> | | | | Akūta aknu mazspēja, hepatīts, novirzes aknu funkcionālajos testos |

| Orgānu sistēmas grupa | Bieži | Retāk | Reti | Ļoti reti, nav zināmi* |
|--|-------------------------|---|---------------|--|
| <i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i> | Zilumi | Izsitumi, nieze, asinsizplūdumi ādā (purpura) | | Bullozs dermatīts (toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, <i>Erythema multiforme</i>), akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AĢEP), angioedēma, zāļu izraisīts paaugstinātas jutības sindroms, zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (<i>DRESS - drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i>), eritematozi vai eksfoliatīvi izsitumi, nātrene, ekzēma, <i>lichen planus</i> |
| <i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i> | | | Ginekomastija | |
| <i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i> | | | | Skeleta-muskuļu sistēmas asiņošana (hemartroze), artrīts, artralģija, mialģija |
| <i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i> | | Hematūrija | | Glomerulonefrīts, palielināts kreatinīna līmenis asinīs |
| <i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i> | Asiņošana dūriena vietā | | | Drudzis |
| <i>Izmeklējumi</i> | | Pagarināts asiņošanas laiks, samazināts neitrofilu skaits, samazināts trombocītu skaits | | |

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu 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 asinstececes laika pagarināšanos un turpmākas hemorāģiskas komplikācijas. Ja vērojama asiņošana, jāveic atbilstoša ārstēšana. Klopidogrela farmakoloģiskai iedarbībai antidots nav atrasts. Ja nekavējoties jākorrigē pagarinātais asinstececes laiks, trombocītu transfūzija var novērst klopidogrela iedarbību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

Klopidogrels ir priekšzāles, un viens no tā metabolītiem inhibē trombocītu agregāciju. Lai veidotos aktīvais metabolīts, kas inhibē trombocītu agregāciju, klopidogrelu jāmetabolizē CYP450 enzīmiem. Klopidogrela aktīvais metabolīts selektīvi inhibē adenozinīdifosfāta (ADF) saistīšanos pie tā trombocītu P2Y₁₂ receptora un sekojoši ADF mediētā glikoproteīna GPIIb/IIIa kompleksa aktivēšanu, tādējādi inhibējot trombocītu agregāciju. Neatgriezeniskas saistīšanās dēļ ietekme uz zāļu iedarbībai pakļautiem trombocītiem saglabājas visu to atlikušo dzīves laiku (apmēram 7 – 10 dienas), un normāla trombocītu funkcija atjaunojas atbilstoši trombocītu atjaunošanās ātrumam. Trombocītu agregāciju, ko izraisa citi agonisti nevis ADF, arī inhibē trombocītu aktivēšanas palielināšanas bloķēšana, atbrīvojoties ADF.

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

Farmakodinamiskā iedarbība

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

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

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

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

Klopidogrels būtiski mazināja jaunu išēmisku notikumu sastopamību (kombinēts miokarda infarkta, išēmiska insulta un vaskulāras nāves mērķa kritērijs), salīdzinot ar ASS. Veicot analīzi pēc nepieciešamā ārstēto pacientu skaita, 939 notikumus novēroja klopidogrela grupā un 1020 notikumus – ASS grupā (relatīvā riska mazināšanās (RRM) 8,7%, [95% TI: 0,2-16,4]; $p=0,045$), kas nozīmē, ka uz katrēm 1000 pacientiem, kuri tiek ārstēti 2 gadus, papildus 10 pacientiem [TI: 0-20] tiek novērsts jauns išēmisks notikums. Veicot kopējās mirstības kā sekundārā mērķa kritērija 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 (sasniegto statistisko nozīmību $p=0,003$) novēroja pacientiem, kuri bija iekļauti pētījumā PAS dēļ (īpaši tiem, kuriem 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, kuri bija iesaistīti pētījumā tikai nesena miokarda infarkta dēļ, klopidogrels bija skaitliski vājāks, bet nebija statistiski nozīmīgas atšķirības no ASS (RRM = -4,0%; TI: -22,5-11,7 [$p=0,639$]). Turklāt veicot apakšgrupu analīzi pēc vecuma, konstatēja, ka klopidogrela labvēlīgā ietekme par 75 gadiem vecākiem pacientiem bija mazāka nekā novērots ≤ 75 g.v. pacientiem.

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

Akūts koronārs sindroms

CURE pētījumā bija iekļauti 12 562 pacienti ar akūtu koronāru sindromu bez ST segmenta pacēluma (nestabila stenokardija vai miokarda infarkts bez Q zoba), kas stacionēti 24 h laikā kopš jaunākās sāpju epizodes sākuma vai išēmijas simptomu rašanās. 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 klopidogrelu (300 mg piesātinošā deva, pēc tam 75 mg dienā, $N=6259$) vai placebo ($N=6303$), abus medikamentus 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%) vienlaicīgi saņēma ārstēšanu ar GPIIb/IIIa receptoru antagonistu. Heparīnus lietoja vairāk nekā 90% pacientu, un relatīvā asiņošanas sastopamība starp klopidogrela un placebo grupām nozīmīgi nemainījās, vienlaicīgi lietojot heparīnu.

Pacientu skaits, kuriem bija primārais mērķa kritērijs [kardiovaskulāra (KV) nāve, miokarda infarkts (MI) vai insults] bija 582 (9,3%) klopidogrela grupā un 719 (11,4%) placebo grupā – klopidogrela grupā relatīvais risks mazinājās par 20% (95% TI 10-28 %; $p=0,00009$) (relatīvā riska mazināšanās 17%, ja pacienti tika ārstēti konservatīvi, 29% – ja tika veikta perkutāna translumināla koronāra angioplastika (PTCA) ar vai bez stenta ievietošanas un 10% – ja tika veikta koronārās artērijas šuntēšana (KAŠ)). Jauni kardiovaskulāri notikumi (primārais mērķa kritērijs) 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, kuriem bija kombinēts primārais mērķa kritērijs (KV nāve, MI, insults vai rezistenta išēmija), bija 1035 (16,5%) klopidogrela grupā un 1187 (18,8%) placebo grupā, klopidogrela grupā relatīvais risks mazinājās par 14% (95% TI 6-21%, $p=0,0005$). Šo labvēlīgo ietekmi noteica statistiski nozīmīga MI sastopamības mazināšanās [287 (4,6%) klopidogrela grupā un 363 (5,8%) placebo grupā]. Nenovēroja ietekmi uz atkārtotas hospitalizācijas biežumu nestabilas stenokardijas dēļ.

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

CURE populācijas), kuriem bija veikta stenta ievietošana (*Stent-CURE*), *post-hoc* analīzes dati parādīja, ka klopidogrels salīdzinājumā ar placebo izraisīja nozīmīgu RRM par 26,2%, kas ir labāks kombinētais primārais mērķa kritērijs klopidogrelam (KV nāve, MI, insults), kā arī nozīmīgu otro vērtējamo kombinēto primāro mērķa kritēriju (KV nāve, MI, insults vai refraktāra išēmija) RRM par 23,9%. Turklāt šajā pacientu apakšgrupā nebija īpašu ar klopidogrela drošumu saistītu problēmu. Tādējādi šīs apakšgrupas rezultāti sakrīt ar vispārējiem pētījuma rezultātiem.

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

Miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu

Pacientiem ar MI ar akūtu ST segmenta pacēlumu (STEMI) klopidogrela 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 kuriem 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 mērķa kritērijs bija kombinēts – nosprostotā ar infarktu saistītā artērija pirms izrakstīšanas veiktā angiogrammā vai nāve, vai atkārtots MI pirms koronāras angiogrāfijas. Pacientiem, kuriem netika veikta angiogrāfija, primārais mērķa kritērijs bija nāve vai atkārtots miokarda infarkts pēc 8 dienām vai pēc izrakstīšanās no slimnīcas. Pacientu grupā bija iekļauti 19,7% sieviešu un 29,2% pacientu ≥ 65 gadu vecuma. Kopumā 99,7% pacientu saņēma fibrinolītiskus līdzekļus (fibrīna specifiskus: 68,7%, nefibrīna specifiskus: 31,1%), 89,5% - heparīnu, 78,7% bēta blokatorus, 54,7% AKE inhibitorus un 63% statīnus.

Piecpadsmit procenti (15%) pacientu klopidogrela grupā un 21,7% placebo grupā sasniedza primāro mērķa kritēriju, kas deva absolūtu samazināšanos par 6,7% un krusteniskās attiecības samazināšanos par 36% par labu klopidogrelam (95% TI: 24-47%; $p < 0,001$), galvenokārt saistībā ar nosprostoto infarkta skarto artēriju samazināšanos. Šis ieguvums bija visās iepriekš norādītajās 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 klopidogrela piesātinošo devu (PD) saņēmušajiem pacientiem (n = 933) pēc PKI būtiski samazinājās kardiovaskulāras nāves, MI un insulta sastopamība (3,6% pēc klopidogrela lietošanas pirms ārstēšanas pret 6,2% pēc placebo lietošanas, HR = 0,54, 95% TI 0,35-0,85; $p = 0,008$), 300 mg klopidogrela PD saņēmušajiem pacientiem 30 dienu laikā pēc PKI būtiski samazinājās kardiovaskulāras nāves, MI un insulta sastopamība (7,5% pēc klopidogrela 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 klopidogrela lietošanas pirms ārstēšanas pret 1,9% pēc placebo lietošanas, $p > 0,99$). Šīs analīzes laikā atklātais pamato agrīnu piesātinošas klopidogrela devas lietošanu pēc STEMI un stratēģiju, kas paredz klopidogrela 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 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 mērķa kritēriji bija jebkāda cēloņa izraisīta nāve un atkārtota infarkta vai insulta

pirmā rašanās vai nāves iestāšanās. Grupa sastāvēja no 27,8% sieviešu, 58,4% pacientu ≥ 60 gadu vecumam (26% ≥ 70 gadu vecumam) un 54,5% pacientu, kas saņēma fibrinolītiskus līdzekļus.

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

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

CURRENT-OASIS-7 (Optimālu klopidogrela 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. Pacienti bija randomizēti nozīmētas vai nu dubultas klopidogrela 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, klopidogrela dubultdevu lietošana samazināja primārā mērķa kritērija sastopamību (3,9% pret 4,5% gadījumu, koriģētā 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 klopidogrela 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 klopidogrela 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 neatliekamās PKI vai STEMI apstākļos tika vērtēta premedikācija ar 600 mg klopidogrela PD, to salīdzinot ar premedikāciju, izmantojot 300 mg PD. Pacienti pirms PKI saņēma 600 mg ($n = 103$) klopidogrela PD vai 300 mg ($n = 98$) klopidogrela PD, un no nākamās dienas pēc PKI viņiem uz ne ilgāk kā vienu gadu tika nozīmētas 75 mg klopidogrela 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 klopidogrela 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 3 311 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 klopidogrelu pēc PKI

CREDO (Klopidogrela lietošana nevēlamo blakusparādību sastopamības mazināšanai novērošanas laikā (“*Clopidogrel 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 klopidogrelu pēc PKI. 2116 pacienti tika randomizēti 300 mg klopidogrela 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 klopidogrela dienas devas. Klopidogrela grupas pacienti no 29. dienas 12 mēnešus pēc kārtas saņēma 75 mg klopidogrela 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 klopidogrela 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 klopidogrela grupā pret 6,7% placebo grupā, p = 0,07) vai maznozīmīgas asiņošanas biežuma palielināšanās (5,3% gadījumu klopidogrela grupā pret 5,6% placebo grupā, p = 0,84). Galvenais šī pētījuma laikā izdarītais secinājums ir saistīts ar to, ka vismaz vienu gadu ilga klopidogrela 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 klopidogrela 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 klopidogrela 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 klopidogrelu 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. Turpretī *post-hoc* analīzēs tika pierādīts statistiski nozīmīgs asiņošanas riska pieaugums, lietojot spēcīgākas iedarbības P2Y₁₂ inhibitorus, un tas radās galvenokārt uzturošās terapijas fāzē, pēc pirmā

mēneša pēc AKS. TOPIC un TROPICAL-ACS plānojums bija veidots tā, lai pēfītu, kā mazināt asiņošanas notikumus, vienlaicīgi 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 klopidogrela lietošanu (deeskalēta dubulta antitrombocitārā 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 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 vērtējams parametrs, kas ietvēra kardiovaskulāru nāvi, insultu, neatliekamu revaskularizāciju un ≥ 2 . pakāpes asiņošanu pēc BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*) kritērijiem 1 gadu pēc AKS bija radies 43 pacientiem (13,4%) deeskalētās DAPT grupā un 85 pacientiem (26,3%) nemainītās DAPT terapijas grupā ($p < 0,01$). Šo statistiski nozīmīgo atšķirību galvenokārt noteica mazāks asiņošanas gadījumu skaits, savukārt ziņotie išēmiskie vērtējamie parametri neatšķīrās ($p = 0,36$), turpretī ≥ 2 . pakāpes asiņošana pēc BARC kritērijiem deeskalētās DAPT grupā radās retāk (4,0%) nekā nemainītās DAPT terapijas grupā (14,9%, $p < 0,01$). Asiņošanas notikumi, kas tika definēti kā atbilstoši jebkādai 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 biomarkķieru pozitīvi pacienti ar AKS pēc veiksmīgas PKI. Pacientus randomizēja, lai viņi saņemtu vai nu 5 vai 10 mg prazugrela dienā (no 0. līdz 14. dienai) (n = 1306), vai 5 vai 10 mg prazugrela dienā (no 0. līdz 7. dienai), pēc tam terapiju deeskalējot uz 75 mg klopidogrela dienā (no 8. līdz 14. dienai) (n=1304), ko lietoja kombinācijā ar ASS (< 100 mg dienā). 14. dienā veica trombocītu darbības pārbaudi (TDP). Pacienti, kuri lietoja tikai prazugrelu, turpināja lietot šīs zāles 11,5 mēnešus.

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

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

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

DAPT ar klopidogrela un ASS kombināciju kā ārstēšanas metode insulta profilaksei pēc akūta viegla II vai vidēja vai augsta riska PIL 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 ≥ 4) vai akūtu vieglu insultu (vērtējums *NIHSS* bija ≤ 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 ≥ 4) vai vieglu insultu (vērtējums *NIHSS* ≤ 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 dinamiskā, 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 <i>CHANCE</i> un <i>POINT</i> | 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 ārstēšanai ar K vitamīna antagonistiem (KVA) (piemēram, varfarīnu). Pētījumā *ACTIVE-A* tika iekļauti pacienti, kurus ar KVA nebija iespējams ārstēt tādēļ, ka viņi vai nu nespēja, vai nevēlējās saņemt šāda veida ārstēšanu.

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

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

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

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

Septiņdesmit trīs procenti (73%) pētījumā *ACTIVE-A* iekļauto pacientu ārsta vērtējuma, nespējas ievērot INR (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 populācijā 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 skaits, kuri sasniedza primāro mērķa kritēriju (laiks līdz pirmajam insultam, MI, sistēmiskai ne-CNS embolijai vai asinsvadu patoloģiju izraisītai nāvei), bija 832 (22,1%) ar klopidogrelu + ASS ārstētajā grupā un 924 (24,4%) placebo + ASS grupā (relatīvais risks 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, kuri saņēma klopidogrelu + ASS, un 408 (10,8%) pacientiem, kuri saņēma placebo + ASS (relatīvais risks samazinājums 28,4%; 95% TI 16,8% līdz 38,3%; $p = 0,00001$).

Pediatriiskā populācija

Devu palielināšanas pētījumā (*PICOLO*) ar 86 jaundzimušajiem vai zīdaiņiem līdz 24 mēnešu vecumam, kuriem bija trombozes risks, klopidogrels tika vērtēts, lietojot secīgas 0,01, 0,1 un 0,2 mg/kg lielas devas jaundzimušajiem un zīdaiņiem un 0,15 mg/kg lielas devas tikai jaundzimušajiem. Lietojot 0,2 mg/kg lielu devu, vidējā sasniegtā procentuālā inhibīcija bija 49,3% (5 μ mol ADF izraisīta trombocītu agregācija), kas līdzīga tai, kāda novērota pieaugušajiem, kuri lieto 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 vienlaicīgi saņēma ASS (1 - 23 mg/kg dienā). Nebija būtisku atšķirību starp abām grupām līdz 120 dienu vecumam attiecībā uz primāri salikto mērķa kritēriju (nāvi, šunta trombozi vai ar sirdi saistītu intervenci), ko uzskatīja par trombotiska rakstura (89 [19,1%] gadījumi klopidogrela grupā un 90 [20,5%] gadījumu placebo grupā) (skatīt 4.2. apakšpunktu). Gan klopidogrela, gan placebo grupā visbiežāk aprakstītā nevēlamā blakusparādība bija asiņošana, tomēr abās grupās asiņošanas sastopamība nozīmīgi neatšķīrās. Šī pētījuma ilgstošajā drošuma novērojumu periodā 26 pacienti, kuriem viena gada vecumā joprojām bija šunts, klopidogrelu saņēma līdz 18 mēnešu vecumam. Šī pētījuma ilgstošo novērojumu laikā jauni ar drošumu saistīti jautājumi neradās.

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

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

Izkliede

In vitro klopidogrels un galvenais cirkulējošais (neaktīvais) 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 cirkulējošiem 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.

Aktīvā metabolīta C_{max} ir divas reizes augstāka pēc vienreizējas klopidogrela piesātināšanās devas 300 mg, nekā pēc uzturošās devas 75 mg, kas lietota četras dienas. C_{max} tiek sasniegts apmēram 30 līdz 60 minūtes pēc devas lietošanas.

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 nodrošina pilnu funkcionālu metabolismu, bet CYP2C19*2 un CYP2C19*3 alēles nav funkcionālas. CYP2C19*2 un CYP2C19*3 alēles veido lielāko daļu samazinātas darbības alēļu baltās rases cilvēkiem (85%) un Āzijas izcelsmes cilvēkiem (99%) ar vāju metabolismu. Citas alēles, kas saistītas ar samazinātu metabolismu vai tā trūkumu, ir sastopamas retāk un to starpā ir CYP2C19*4, *5, *6, *7 un *8. Pacientiem, kuriem ir vājš metabolisms, būs divas nefunkcionālas alēles, kā minēts iepriekš. Vāja CYP2C19 metabolisma genotipu publicētais biežums ir apmēram 2% baltās rases pārstāvjiem, 4% melnās rases pārstāvjiem un 14% ķīniešiem. Ir pieejami testi, ar kuru palīdzību var noteikt pacienta CYP2C19 genotipu.

Krustotā pētījumā, kurā piedalījās 40 veseli brīvprātīgie, pa 10 katrā no četrām CYP2C19 metabolisma grupām (ļoti ātrs, ātrs, vidēji ātrs un vājš), tika vērtēta farmakokinētiskā un antitrombotiskā atbildes reakcija, lietojot 300 mg, kuriem sekoja 75 mg/dienā, un 600 mg, kuriem sekoja 150 mg/dienā, katru kopumā 5 dienas (līdzsvara koncentrācija). Cilvēkiem ar ļoti ātru, ātru un vidēji ātru metabolismu netika novērotas ievērojamas atšķirības aktīvā metabolīta iedarbībā un vidējā trombocītu agregācijas inhibīcijā (TAI). Cilvēkiem ar vāju metabolismu aktīvā metabolīta iedarbība samazinājās par 63-71%, salīdzinot ar cilvēkiem ar ātru metabolismu. Pēc dozēšanas režīma 300 mg/75 mg cilvēkiem ar vāju metabolismu antitrombotiskā atbildes reakcija samazinājās ar vidējo TAI (5 μ M ADF) 24% (pēc 24 stundām) un 37% (5.dienā), salīdzinot ar TAI 39% (pēc 24 stundām) un 58% (5. dienā) pacientiem ar ātru metabolismu un 37% (pēc 24 stundām) un 60% (5. dienā) pacientiem ar vidēji ātru metabolismu. Cilvēkiem ar vāju metabolismu, lietojot dozēšanas režīmu 600 mg/150 mg, aktīvā metabolīta iedarbība bija lielāka nekā lietojot dozēšanas režīmu 300 mg/75 mg. Turklāt TAI bija 32% (pēc 24 stundām) un 61% (5.dienā), kas bija lielāka nekā, ja pacienti ar vāju metabolismu lietoja 300 mg/75 mg režīmu, un tā bija līdzīga ar citām CYP2C19 metabolisma grupām, kas lietoja 300 mg/75 mg režīmu. Šai pacientu populācijai klīniskajos pētījumos nav noteikts piemērots dozēšanas režīms.

Saskaņā ar iepriekš minētajiem rezultātiem 6 klīnisko pētījumu metaanalīzē, kuros bija iesaistīti 335 ar klopidogrelu ārstēti pacienti līdzsvara koncentrācijā, konstatēja, ka aktīvā metabolīta iedarbība samazinājās par 28% pacientiem ar vidēji ātru metabolismu un par 72% pacientiem ar vāju metabolismu, bet trombocītu agregācijas inhibīcija (5 μ M ADF) samazinājās ar TAI atšķirību attiecīgi par 5,9% un 21,4%, salīdzinot ar pacientiem ar ātru metabolismu.

CYP2C19 genotipa ietekme uz klīnisko iznākumu pacientiem, kuri tiek ārstēti ar klopidogrelu, nav vērtēta prospektīvos, randomizētos, kontrolētos klīniskajos pētījumos. Taču ir daudzas retrospektīvas analīzes, lai novērtētu šo ietekmi pacientiem, kuri lieto klopidogrelu, par kuriem ir genotipa informācija: 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 kohorta pētījumi.

TRITON-TIMI 38 un trijos kohorta pētījumos (*Collet, Sibbing, Giusti*) kombinētā pacientu grupā ar vidēji ātru vai lēnu metabolismu biežāk novēroja kardiovaskulāros notikumus (nāvi, miokarda infarktu un insultu) vai stenta trombozi, salīdzinot ar pacientiem ar ātru metabolismu.

CHARISMA un vienā kohorta pētījumā (*Simon*) palielinātu notikumu skaitu novēroja tikai pacientiem ar vāju metabolismu, salīdzinot ar pacientiem ar ātru metabolismu.

CURE, CLARITY, ACTIVE-A un vienā no kohorta pētījumiem (*Trenk*) palielināts notikumu skaits saistībā ar metabolisma ātrumu netika novērots.

Neviena no šīm analīzēm nebija pietiekama plaša, lai novērtētu iznākuma atšķirību pacientiem ar vāju metabolismu.

Īpašas pacientu grupas

Klopidogrela aktīvā metabolīta farmakokinētika šīm īpašajām 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 asinseces laika pagarināšanās bija līdzīga kā veselīgiem cilvēkiem, kuri saņēma 75 mg klopidogrela dienā. Turklāt klīniskā panesība 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 asinseces 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 "Farmakoģenētiskā 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

Neklīniskajos pētījumos ar žurkām un paviāniem biežāk novērotā iedarbība bija aknu pārmaiņas. Tās radās, lietojot devas, kas vismaz 25 reizes pārsniedz cilvēkam sasniegto iedarbību, lietojot terapeitisko devu 75 mg dienā, un bija saistītas ar ietekmi uz aknu metabolizējošiem enzīmiem. Cilvēkiem, kuri 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, kuri saņem klīnisko devu – 75 mg dienā), neguva pierādījumus kancerogēnai 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 teratogēns ne žurkām, ne trušiem. Lietojot žurkām, kas zīda mazuļus, klopidogrels nedaudz aizkavēja pēcnācēju attīstību. Specifiski ar radioloģiski iezīmētu klopidogrelu veikti farmakokinētikas pētījumi liecina, ka pamatsavienojums vai tā metabolīti izdalās pienā. Tādējādi nevar noliegt tiešu (neliela toksicitāte) vai netiešu (slikta aukslēju veidošanās) iedarbību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
Hidroksipropilceluloze (E463)
Krospovidons (A tipa)
Hidrogenēta augu eļļa
Nātrija laurilsulfāts

Tabletes apvalks

Laktozes monohidrāts
Hipromeloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols 4000
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Indigokarmīna alumīnija laka (E132)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija-alumīnija atplēšami dozējami vienību blisteri, alumīnija-alumīnija dozējami vienību blisteri un ABPE pudeles ar polipropilēna vāciņu vai bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu un silikagela desikantu.

Perforētie blisteri un atplēšamie perforētie blisteri ir iepakojumos pa 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 vai 100x1 apvalkotām tabletēm.

Kalendāra alumīnija-alumīnija perforētā blisterī ir 28x1 apvalkotās tabletes.

Pudeles satur 30 vai 100 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

| | |
|------------------|---|
| EU/1/14/975/001 | Kastīte ar 14x1 apvalkotām tabletēm atplēšamā alumīnija-alumīnija dozējamo vienību blisterī |
| EU/ 1/14/975/002 | Kastīte ar 28x1 apvalkotām tabletēm atplēšamā alumīnija-alumīnija dozējamo vienību blisterī |
| EU/ 1/14/975/003 | Kastīte ar 30x1 apvalkotām tabletēm atplēšamā alumīnija-alumīnija dozējamo vienību blisterī |
| EU/ 1/14/975/004 | Kastīte ar 50x1 apvalkotām tabletēm atplēšamā alumīnija-alumīnija dozējamo vienību blisterī |
| EU/ 1/14/975/005 | Kastīte ar 84x1 apvalkotām tabletēm atplēšamā alumīnija-alumīnija dozējamo vienību blisterī |
| EU/ 1/14/975/006 | Kastīte ar 90x1 apvalkotām tabletēm atplēšamā alumīnija-alumīnija dozējamo vienību blisterī |
| EU/ 1/14/975/007 | Kastīte ar 100x1 apvalkotām tabletēm atplēšamā alumīnija-alumīnija dozējamo vienību blisterī |
| EU/ 1/14/975/008 | APBE pudeles ar 30 apvalkotām tabletēm |
| EU/ 1/14/975/009 | APBE pudeles ar 100 apvalkotām tabletēm |
| EU/ 1/14/975/010 | Kastīte ar 14x1 apvalkotām tabletēm alumīnija-alumīnija dozējamo vienību blisterī |
| EU/1/14/975/011 | Kastīte ar 28x1 apvalkotām tabletēm alumīnija-alumīnija dozējamo vienību blisterī |
| EU/1/14/975/012 | Kastīte ar 30x1 apvalkotām tabletēm alumīnija-alumīnija dozējamo vienību blisterī |
| EU/1/14/975/013 | Kastīte ar 50x1 apvalkotām tabletēm alumīnija-alumīnija dozējamo vienību blisterī |
| EU/1/14/975/014 | Kastīte ar 84x1 apvalkotām tabletēm alumīnija-alumīnija dozējamo vienību blisterī |
| EU/1/14/975/015 | Kastīte ar 90x1 apvalkotām tabletēm alumīnija-alumīnija dozējamo vienību blisterīdozējamo vienību blisterī |
| EU/1/14/975/016 | Kastīte ar 100x1 apvalkotām tabletēm alumīnija-alumīnija dozējamo vienību blisterīdozējamo vienību blisterī |
| EU/1/14/975/017 | Kastīte ar 28x1 apvalkotām tabletēm kalendāra alumīnija-alumīnija dozējamo vienību blisterī |

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 19. februāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 11. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

<{GGGG. DD. mēnesis}>

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

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

II PIELIKUMS

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

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Vācija

Balkanpharma Dupnitsa AD
3 Samokovsko Shosse Str.,
Dupnitsa 2600,
Bulgārija

Drukātājā 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 atsauces 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)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KARTONA KASTĪTE - ATPLĒŠAMS PERFORĒTS BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel ratiopharm 75 mg apvalkotās tabletes
clopidogrelum

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

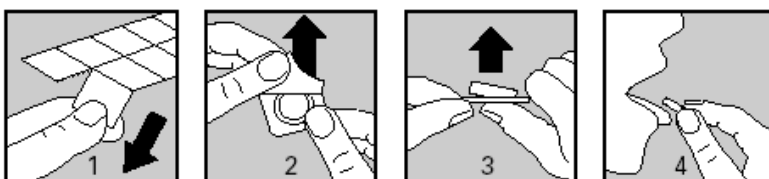
Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14x1 apvalkotās tabletes
28x1 apvalkotās tabletes
30x1 apvalkotās tabletes
50x1 apvalkotās tabletes
84x1 apvalkotās tabletes
90x1 apvalkotās tabletes
100x1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
iekšķīgai lietošanai.



1. Atdaliet vienu blistera šūnu no pārējā blistera, viegli noplēšot pa punktoto līniju ap to.
2. Uzmanīgi noņemiet pārklājumu.
3. Izspiediet tableti.
4. Ielieciet tableti mutē un norijiet, uzdzerot ūdeni vai citu šķidrumu.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**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**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

| | |
|-----------------|---------------------------|
| EU/1/14/975/001 | 14x1 apvalkotās tabletes |
| EU/1/14/975/002 | 28x1 apvalkotās tabletes |
| EU/1/14/975/003 | 30x1 apvalkotās tabletes |
| EU/1/14/975/004 | 50x1 apvalkotās tabletes |
| EU/1/14/975/005 | 84x1 apvalkotās tabletes |
| EU/1/14/975/006 | 90x1 apvalkotās tabletes |
| EU/1/14/975/007 | 100x1 apvalkotās tabletes |

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

Clopidogrel ratiopharm 75 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE – CITI PERFORĒTI BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel ratiopharm 75 mg apvalkotās tabletes
clopidogrelum

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14x1 apvalkotās tabletes
28x1 apvalkotās tabletes
30x1 apvalkotās tabletes
50x1 apvalkotās tabletes
84x1 apvalkotās tabletes
90x1 apvalkotās tabletes
100x1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS 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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

| | |
|-----------------|---------------------------|
| EU/1/14/975/010 | 14x1 apvalkotās tabletes |
| EU/1/14/975/011 | 28x1 apvalkotās tabletes |
| EU/1/14/975/012 | 30x1 apvalkotās tabletes |
| EU/1/14/975/013 | 50x1 apvalkotās tabletes |
| EU/1/14/975/014 | 84x1 apvalkotās tabletes |
| EU/1/14/975/015 | 90x1 apvalkotās tabletes |
| EU/1/14/975/016 | 100x1 apvalkotās tabletes |
| EU/1/14/975/017 | 28x1 apvalkotās tabletes |

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Clopidogrel ratiopharm 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, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel ratiopharm 75 mg apvalkotās tabletes
clopidogrelum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Teva B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

KALENDĀRA BLISTERIS (28x1 apvalkotās tabletes)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel ratiopharm 75 mg apvalkotās tabletes
clopidogrelum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Teva B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Kalendārās dienas

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE – PUDELES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel ratiopharm 75 mg apvalkotās tabletes
clopidogrelum

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS 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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/975/008 30 apvalkotās tabletes
EU/1/14/975/009 100 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

Clopidogrel ratiopharm 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, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PUDELES MARKĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Clopidogrel ratiopharm 75 mg apvalkotās tabletes
clopidogrelum

iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

30 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Clopidogrel ratiopharm 75 mg apvalkotās tabletes clopidogrelum

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

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, 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, arī tādas, kas nav minētas šajā instrukcijā, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Clopidogrel ratiopharm un kādam nolūkam to lieto

Clopidogrel ratiopharm satur klopidogrelu un 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 ratiopharm lieto pieaugušajiem, lai novērstu asins recekļu (trombu) veidošanos cietos asinsvados (artērijās); process, ko sauc par aterotrombozi, kas var izraisīt aterotrombotiskus notikumus (piemēram, insultu, sirdslēkmi vai nāvi).

Jums ir parakstīts Clopidogrel ratiopharm, 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, vai
- Jums ir bijušas stipras sāpes krūtīs, ko sauc par nestabilu stenokardiju vai miokarda infarktu (sirdslēkmi). Šī traucējuma ārstēšanai ārsts Jums var būt ievietojis stentu nosprostotā vai sašaurinātā artērijā, 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 ratiopharm un acetilsalicilskābes lietošanu. Jūsu ārstam Clopidogrel ratiopharm plus acetilsalicilskābe jānozīmē, ja Jūs nevarat lietot „perorālos antikoagulantus” un neesat pakļauts masīvas asiņošanas riskam.

2. Kas Jums jāzina pirms Clopidogrel ratiopharm lietošanas

Nelietojiet Clopidogrel ratiopharm šādos gadījumos

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

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Clopidogrel ratiopharm lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Ja Jums ir asiņošanas risks, piemēram:
 - slimība, kas Jums rada iekšējas asiņošanas risku (piemēram, kuņģa čūla);
 - asins slimība, kas rada iekšējas asiņošanas iespēju (jebkādu Jūsu organisma 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 trombs kādā no smadzeņu artērijām (išēmisks insults) un tas noticis pēdējās septiņās dienās;
- 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.

Laikā, kad Jūs lietojat Clopidogrel ratiopharm:

- Jums jāpastāsta savam ārstam, ja tiek plānota ķirurģiska operācija (arī stomatoloģiska).
- Jums arī nekavējoties jāpastāsta ārstam, ja Jums rodas 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 neizskaidrojamu ārkārtēju nogurumu, apjukumu, dzeltenu ādu vai acīm (dzelte) (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).
- Ja Jūs sev iegriezāt vai savainojat sevi, asiņošana var turpināties ilgāk nekā parasti. Tas ir saistīts ar veidu, kādā iedarbojas Jūsu zāles, jo tās pasargā no asins recekļu veidošanās. Tas parasti nav bīstami mazām brūcēm un ievainojumiem (piemēram, iegriezot skujojoties). Tomēr, ja esat noraizējies par asiņošanu, Jums nekavējoties jāvērsas pie sava ārsta (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).
- Ārsts var Jums nozīmēt asins analīzes.

Bērni un pusaudži

Nelietojiet šīs zāles bērniem, jo viņiem tās nedarbojas.

Citas zāles un Clopidogrel ratiopharm

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

Dažas citas zāles var ietekmēt Clopidogrel ratiopharm 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 salīpšanu kavējošus līdzekļus,

- selektīvos serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitorus (piemēram, bet ne tikai fluoksetīnu vai fluvoksamīnu) – zāles ko parasti lieto depresijas ārstēšanai,
- rifampicīnu (lieto smagu infekciju ārstēšanai),
- omeprazolu vai esomeprazolu – zāles gremošanas traucējumu ārstēšanai,
- flukonazolu vai vorikonazolu – zāles sēnīšu slimību ārstēšanai,
- efavirenzu vai citas pretretrovīrusu zāles (lieto HIV infekcijas ārstēšanai),
- karbamazepīnu – zāles dažu epilepsiju 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 ir bijušas stipras sāpes krūtīs (nestabila stenokardija vai sirdslēkme), pārejoša išēmijas lēkme vai viegls išēmisks insults, Jums var parakstīt Clopidogrel ratiopharm kombinācijā ar acetilsalicilskābi - vielu, kas ir daudzu sāpju 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 ratiopharm kopā ar uzturu un dzērienu

Clopidogrel ratiopharm var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecības laikā šīs zāles nav ieteicams lietot.

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ja Clopidogrel ratiopharm lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, jo klopidogrela lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama.

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 ārstu.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Clopidogrel ratiopharm ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Clopidogrel ratiopharm satur laktozi

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

Clopidogrel ratiopharm satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Clopidogrel ratiopharm

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

Ieteicamā deva, arī pacientiem ar stāvokli, ko sauc par priekškambaru mirgošanu (neregulāra sirdsdarbība), ir viena 75 mg Clopidogrel ratiopharm 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), vienu reizi ārstēšanas sākumā ārsts var Jums ordinēt 300 mg vai 600 mg Clopidogrel ratiopharm (1 vai 2 tabletes pa 300 mg vai 4 vai 8 tabletes pa 75 mg). Pēc tam ieteicamā deva ir viena 75 mg Clopidogrel ratiopharm 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 ratiopharm devu (četras 75 mg tabletes). Nākamās 3 nedēļas ieteiktā deva ir viena Clopidogrel ratiopharm 75 mg tablete dienā, kā norādīts iepriekš, kopā ar acetilsalicilskābi. Pēc šī perioda beigām ārsts Jums parakstīs vai nu tikai Clopidogrel ratiopharm, vai tikai acetilsalicilskābi.

Jums jālieto Clopidogrel ratiopharm tik ilgi, kamēr ārsts Jums to paraksta.

Lūdzu, ievērojiet, ka norādījumi par tabletes izņemšanu no blistera plāksnītes ir sniegti uz atplēšamo blisteru ārējā iepakojuma kastītes.

Ja esat lietojis Clopidogrel ratiopharm vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Clopidogrel ratiopharm

Ja esat aizmirsis lietot Clopidogrel ratiopharm devu, bet atceraties to 12 stundu laikā no parastā tablešu lietošanas laika, lietojiet tableti nekavējoties un nākamo tableti lietojiet parastajā laikā.

Ja atceraties to pēc vairāk nekā 12 stundām, vienkārši lietojiet nākamo devu parastā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Lietojot Clopidogrel ratiopharm 28 x 1 tablešu iepakojumu, Jūs varat pārbaudīt, kurā dienā Jūs pēdējo reizi lietojāt Clopidogrel ratiopharm, izmantojot uz blistera esošo kalendāru.

Ja pārtraucat lietot Clopidogrel ratiopharm

Nepārtrauciet terapiju, ja vien to nav ieteicis darīt ārsts. Saasinieties ar ārstu vai farmaceitu pirms pārtraucat zāļu lietošanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet 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 ārkārtējs nogurums. Retos gadījumos tas var notikt, pazeminoties dažu asins šūnu skaitam.
- Aknu darbības traucējumu pazīmes, piemēram, dzeltenīga āda un/vai acu baltumi (dzelte), kas var būt vai nebūt saistīta ar asiņošanu, kas rodas zem ādas sarkanu sīku punktu veidā un/vai apjukumu (skatīt 2. punktu „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).
- Mutes pietūkums vai ādas bojājumi, piemēram, izsitumi vai nieze, pūslīši uz ādas. Tās var būt alerģiskas reakcijas pazīmes.

Biežākā blakusparādība, par kuru ziņots, lietojot Clopidogrel ratiopharm, ir asiņošana.

Asiņošana var rasties kā kuņģa vai zarnu asiņošana, zilumi, hematoma (neparasta asiņošana vai zilumi zem ādas), deguna asiņošana, asinis urīnā. Nedaudzos gadījumos ziņots arī par asiņošanu acī, galvā, vēderā, plaušās vai locītavās.

Ja Jums Clopidogrel ratiopharm lietošanas laikā rodas ilgstoša asiņošana

Ja Jūs sagriezaties vai ievainojat sevi, iespējams, paies ilgāks laiks nekā parasti, līdz asiņošana apstāsies. Tas ir saistīts ar zāļu iedarbību, jo tās kavē asins recekļa veidošanos. Par nelieliem iegriezumiem un ievainojumiem (piemēram, iegriezumi skujoties) parasti nevajag uztraukties. Tomēr, ja asiņošana Jūs uztrauc, nekavējoties sazinieties 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 uzkrāšanās kuņģī vai zarnās, izsitumi, nieze, reibonis, tirpšana un nejutīgums.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):
reibonis, krūšu palielināšanās vīriešiem.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):
dzelte; stipras sāpes vēderā ar muguras sāpēm vai bez tām; drudzis; apgrūtināta elpošana, dažkārt kopā ar klepu; vispārēja alerģiskas reakcijas (piemēram, vispārēja karstuma sajūta, pēkšņa diskomforta sajūta līdz pat ģibonim); mutes pietūkums; bullozi ādas izsitumi; alerģiskas ādas reakcijas; jēlums mutē (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.

Turklāt 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 ratiopharm

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas bojājuma pazīmes.

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 ratiopharm satur

- Aktīvā viela ir klopidogrelis. Katra apvalkotā tablete satur 75 mg klopidogrela (hidrogēnsulfāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir (skatīt 2. punktu „Clopidogrel ratiopharm satur laktozi” un „Clopidogrel ratiopharm satur nātriju”):
 - tabletes kodolā: laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, hidroksipropilceluloze (E463), krospovidons (A tipa), hidrogenēta augu eļļa un nātrija laurilsulfāts.
 - Tabletes apvalkā: laktozes monohidrāts, hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), makrogols 4000, sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) un indigokarmīna alumīnija laka (E132).

Clopidogrel ratiopharm ārējais izskats un iepakojums

- Apvalkotās tabletes ir gaiši rozā vai rozā kapsulas formas tabletes. Tabletes vienā pusē iespiests „93” un otrā pusē „7314”.
- Clopidogrel ratiopharm ir pieejamas alumīnija/alumīnija dozējamo vienību blisteros vai ABPE pudelēs ar polipropilēna vāciņu vai bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu un silikagela desikantu.
Iepakojuma lielumi:
 - atplēšami vai neatplēšami alumīnija-alumīnija dozējamo vienību blisteripa 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 vai 100x1 tabletēm;
 - kalendārs neatplēšams blisteris ar 28x1 tabletēm;
 - pudeles ar 30 vai 100 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

Ražotājs

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Vācija

Balkanpharma Dupnitsa AD
3 Samokovsko Shosse Str.,
Dupnitsa 2600,
Bulgārija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140202

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,
Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}>

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