

**PIELIKUMS I**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel Sandoz 75 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Palīgvielas: viena tablete satur 3,80 mg hidrogenētas rīcineļļas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

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

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Klopidogrels indicēts pieaugušajiem aterotrombotisku notikumu profilaksei šādos gadījumos:

Pacientiem pēc pārciesta miokarda infarkta (dažas dienas vai mazāk nekā 35 dienas), išēmiska insulta (7 dienas vai mazāk nekā 6 mēnešus) vai kad ir apstiprināta perifērisko artēriju slimība.

Sīkāku informāciju, lūdzu skatīt apakšpunktā 5.1.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

- Pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem  
Klopidogrelu lieto reizi dienā pa 75 mg ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizes.
- Farmakoģenētiskā ietekme  
Vājš CYP2C19 metabolisms saistīts ar pavājinātu atbildes reakciju pret klopidogrelu. Optimāla deva cilvēkiem ar vāju metabolismu vēl nav noteikta (skatīt apakšpunktu 5.2).
- Bērni  
Klopidogrela drošība un efektivitāte bērniem un pusaudžiem vēl nav noskaidrota.
- Nieru funkciju traucējumi  
Ir ierobežota terapeitiska pieredze pacientiem ar nieru funkciju traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.4).
- Aknu funkciju traucējumi  
Ir ierobežota terapeitiska pieredze pacientiem ar vidēji smagu aknu slimību, kam var būt hemorāģiska diatēze (skatīt apakšpunktu 4.4).

### 4.3 Kontrindikācijas

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

#### 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### *Asiņošana un hematoloģiski traucējumi*

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

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

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

##### *Trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP)*

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

##### *Nesen pārciests išēmisks insults*

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

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

Farmakoģenētiskā ietekme: balstoties uz literatūras datiem, pacientiem ar ģenētiski pavājinātu CYP2C19 darbību ir vājāka klopīdogrela aktīvā metabolīta sistēmiskā ietekme un mazāka antitrombotiskā atbildes reakcija, kā arī kopumā vērojams lielāks kardiovaskulāru traucējumu biežums pēc miokarda infarkta nekā pacientiem ar normālu CYP2C19 darbību (skatīt apakšpunktu 5.2).

Tā kā klopīdogrelu par tā aktīvo metabolītu daļēji metabolizē CYP2C19, šī enzīma aktivitāti inhibējošu zāļu lietošana var samazināt klopīdogrela aktīvā metabolīta līmeni. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav skaidra. Piesardzības nolūkā nedrīkst vienlaicīgi lietot zāles, kas inhibē CYP2C19 (skatīt apakšpunktā 4.5 CYP2C19 inhibitoru sarakstu, skatīt arī apakšpunktu 5.2).

##### *Nieru darbības traucējumi*

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

##### *Aknu darbības traucējumi*

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

##### *Palīgvielas*

Clopīdogrel Sandoz satur hidroģenētu rīcineļļu, kas var izraisīt gremošanas traucējumus un caureju.

## 4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

*Perorāli antikoagulantī:* nav ieteicams vienlaikus lietot klopidoģrelu un perorālos antikoagulantus, jo tas var pastiprināt asiņošanu (skatīt apakšpunktu 4.4.).

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

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

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

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

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

*Citas vienlaikus lietotas zāles:*

Tā kā klopidoģrels par tā aktīvo metabolītu tiek metabolizēts daļēji ar CYP2C19 palīdzību, sagaidāms, ka zāles, kas kavē šā enzīma aktivitāti, samazinās klopidoģrela aktīvā metabolīta līmeni. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav skaidra. Piesardzības nolūkā nedrīkst vienlaicīgi lietot zāles, kas inhibē CYP2C19 (skatīt apakšpunktu 4.4 un 5.2.).

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

*Protonu sūkņa inhibitori (PSI)*

Krusteniskā klīniskā pētījumā 5 dienas tika lietots klopidoģrels (300 mg piesātinošā deva, pēc tam pa 75 mg dienā) atsevišķi un kopā ar omeprazolu (80 mg vienlaicīgi ar klopidoģrelu). Klopidoģrelu un omeprazolu lietojot vienlaikus, klopidoģrela aktīvā metabolīta iedarbība samazinājās par 45% (1. dienā) un 40% (2. dienā). Klopidoģrelu un omeprazolu lietojot vienlaikus, trombocītu agregācijas vidējā inhibīcija (TAI) ar 5 μM ADF samazinājās par 39% (24 stundās) un 21% (5. dienā). Citā pētījumā pierādīts, ka klopidoģrela un omeprazola lietošana ar 12 stundu starplaiku nenovērsa mijiedarbību, kas, domājams, rodas omeprazola inhibējošās ietekmes dēļ uz CYP2C19. Sagaidāms, ka esomeprazolam ir līdzīga mijiedarbība ar klopidoģrelu.

Gan novērojošā, gan klīniskā pētījumā iegūti pretrunīgi dati par šīs farmakokinētiskās (FK)/farmakodinamiskās (FD) mijiedarbības klīnisko ietekmi uz nozīmīgiem kardiovaskulāriem traucējumiem. Piesardzības nolūkā nedrīkst vienlaicīgi lietot omeprazolu vai esomeprazolu (skatīt apakšpunktu 4.4.). Nav pieejami pārliecinoši dati par klopidoģrela un citu PSI farmakodinamisku mijiedarbību.

Nav pierādījumu, ka citas zāles, kas samazina kuņģa skābes līmeni, piemēram, H2 blokatori (izņemot cimetidīnu, kas ir CYP2C19 inhibitors) vai antacīdi līdzekļi, ietekmē klopidoģrela antiagreganta darbību.

#### *Citas zāles*

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

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

Ar cilvēka aknu mikrosomām veikto pētījumu dati liecina, ka klopidoģrela karboksilskābes metabolīts var nomākt citohroma P450 2C9 aktivitāti. Tādēļ var palielināties citohroma P450 2C9 metabolizēto zāļu, piemēram, fenitoīna, tolbutamīda un NPL, līmenis plazmā. CAPRIE pētījuma dati liecina, ka fenitoīnu un tolbutamīdu var droši lietot vienlaikus ar klopidoģrelu.

Izņemot iepriekš sniegto specifisko informāciju par zāļu mijiedarbību, mijiedarbības pētījumi ar klopidoģrelu un dažām pacientiem ar aterotrombotisku slimību bieži lietotām zālēm nav veikti. Tomēr klīniskos pētījumos ar klopidoģrelu iesaistītie pacienti vienlaikus saņēma dažādas zāles, tostarp diurētiskos līdzekļus, beta 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.

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

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

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

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

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

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

#### **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

##### **Klīnisko pētījumu pieredze:**

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

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

CAPRIE pētījumā ar klopidoģrelu vai ASS ārstētiem pacientiem kopējā jebkāda veida asiņošanas sastopamība bija 9,3 %. Smagu gadījumu sastopamība klopidoģrela grupā bija 1,4 %, ASS grupā – 1,6 %.

Blakusparādības, kas radās klīniskos pētījumos vai par kurām tika ziņots spontāni, norādītas turpmāk tabulā. To biežums raksturots, izmantojot šādus apzīmējumus: bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ). Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

| Orgānu sistēmas grupa                                           | Bieži                                                                     | Retāk                                                                                                         | Reti                                 | Ļoti reti                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi                        |                                                                           | Trombocitopēnija, leukopēnija, eozinofīlija                                                                   | Neitropēnija, arī smaga neitropēnija | Trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP) (skatīt apakšpunktu 4.4), aplastiska anēmija, pancitopēnija, agranulocitoze, smaga trombocitopēnija, granulocitopēnija, anēmija |
| Imūnās sistēmas traucējumi                                      |                                                                           |                                                                                                               |                                      | Seruma slimība, anafilaktoīdas reakcijas                                                                                                                                    |
| Psihiskie traucējumi                                            |                                                                           |                                                                                                               |                                      | Halucinācijas, apjukums                                                                                                                                                     |
| Nervu sistēmas traucējumi                                       |                                                                           | Intrakraniāla asiņošana (ziņots par dažiem gadījumiem ar letālu iznākumu), galvassāpes, parestēzija, reibonis |                                      | Garšas sajūtas traucējumi                                                                                                                                                   |
| Acu bojājumi                                                    |                                                                           | asiņošana acīs (konjunktīvālā, intraokulārā asiņošana tīklenē)                                                |                                      |                                                                                                                                                                             |
| Ausu un labirinta bojājumi                                      |                                                                           |                                                                                                               | Vertigo                              |                                                                                                                                                                             |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi                                   | Hematoma                                                                  |                                                                                                               |                                      | Nopietna asiņošana, operācijas brūces asiņošana, vaskulīts, hipotensija                                                                                                     |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības | Deguna asiņošana                                                          |                                                                                                               |                                      | Elpceļu asiņošana (asiņu sļaušana, plaušu asiņošana), bronhu spazmas, intersticiāls pneimonīts                                                                              |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi                                   | Kuņģazarnu trakta asiņošana, caureja, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi | Kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla, gastrīts, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, meteorisms              | Retroperitoneāla asiņošana           | Kuņģa-zarnu trakta un retroperitoneāla asiņošana ar letālu iznākumu, pankreatīts, kolīts (arī čūlainais vai limfocītiskais kolīts), stomatīts                               |
| Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi                   |                                                                           |                                                                                                               |                                      | Akūta aknu mazspēja, hepatīts, novirzes aknu darbības testos                                                                                                                |

| Orgānu sistēmas grupa                               | Bieži                   | Retāk                                                                                             | Reti | Ļoti reti                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ādas un zemādas audu bojājumi                       | Zilumi                  | Izsitumi, nieze, asinsizplūdumi ādā (purpura)                                                     |      | Bullozsdermatīts (toksiska epidermāla nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, <i>erythema multiforme</i> ), angioneirotiska tūska, eritematozi izsitumi, nātrene, ekzēma, <i>lichen planus</i> |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi      |                         |                                                                                                   |      | Skeleta-muskuļu sistēmas asiņošana (hemartroze), artrīts, artralģija, mialģija                                                                                                                |
| Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi            |                         | Hematūrija                                                                                        |      | Glomerulonefrīts, palielināts kreatinīna līmenis asinīs                                                                                                                                       |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | Asiņošana dūriena vietā |                                                                                                   |      | Drudzis                                                                                                                                                                                       |
| Izmeklējumi                                         |                         | Pagarināts asiņošanas laiks, samazināts neitrofilo leukocītu skaits, samazināts trombocītu skaits |      |                                                                                                                                                                                               |

#### 4.9 Pārdozēšana

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

### 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

#### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

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

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

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

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

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

CAPRIE pētījumā bija iekļauti 19 185 pacienti ar aterotrombozi, kas izpaudās ar nesenu miokarda infarktu (<35 dienas), nesenu išēmisku insultu (7 dienas - 6 mēneši) vai apstiprinātu perifērisko artēriju slimību (PAS). Pacienti pēc nejaušības principa saņēma klopidoģrelu 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.

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

Veicot apakšgrupu analīzi pēc slimības (miokarda infarkts, išēmisks insults un PAS), lielāko guvumu (sasniegto statistisko nozīmību  $p = 0,003$ ) novēroja pacientiem, kas bija iekļauti pētījumā PAS dēļ (īpaši tiem, kam anamnēzē bija arī miokarda infarkts) (RRM = 23,7 %; TI: 8,9 - 36,2), un mazāka (statistiski nenozīmīga atšķirība no ASS) - insulta pacientiem (RRM = 7,3 %; TI: -5,7 - 18,7 [ $p=0,258$ ]). Pacientiem, kas bija iesaistīti pētījumā tikai nesena miokarda infarkta dēļ, klopidoģrels 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 klopidoģrela labvēlīgā ietekme par 75 gadiem vecākiem pacientiem bija mazāka nekā novērots  $\leq 75$  g.v. pacientiem.

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

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

### **Uzsūkšanās**

Pēc vienreizējas un atkārtotas 75 mg dienas devas perorālas lietošanas klopidoģrels uzsūcas ātri. Neizmainīta klopidoģrela 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 klopidoģrela metabolītu izdalīšanos ar urīnu, uzsūkšanās pakāpe ir vismaz 50%.

### **Izkliede**

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

### **Metabolisms**

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

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

### Eliminācija

Pēc iekšķīgas ar  $^{14}\text{C}$  iezīmēta klopīdogrela 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 klopīdogrela eliminācijas pusperiods ir apmēram 6 stundas. Galvenā cirkulējošā (neaktīva) metabolīta eliminācijas pusperiods bija 8 h pēc vienreizējas un atkārtotas lietošanas.

### Farmakoģenētiskā ietekme

Klopīdogrelu aktivē vairāki polimorfiski CYP450 enzīmi. CYP2C19 iesaistās aktīvā metabolīta un 2-okso-klopīdogrela starpmetabolīta veidošanā. Klopīdogrela aktīvā metabolīta farmakokinētiskās īpašības un antitrombotiskā darbība, 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 - samazinātu metabolismu. CYP2C19\*2 un CYP2C19\*3 alēles veido 85% samazinātas darbības alēļu baltās rases cilvēkiem un 99% - aziātiem. Citas alēles, kas saistītas ar samazinātu metabolismu, ir CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 un \*8, bet kopumā iedzīvotājiem tās sastopamas retāk. Turpmāk tabulā norādīts bieži sastopamu CYP2C10 fenotipu un genotipu publicētais biežums.

**CYP2C19 fenotipa un genotipa biežums**

|                                                     | Biežums (%)            |                       |                    |
|-----------------------------------------------------|------------------------|-----------------------|--------------------|
|                                                     | Baltā rase<br>(n=1356) | Melnā rase<br>(n=966) | Ķīnieši<br>(n=573) |
| Izteikts metabolisms: CYP2C19*1/*1                  | 74                     | 66                    | 38                 |
| Vidēji izteikts metabolisms: CYP2C19*1/*2 vai *1/*3 | 26                     | 29                    | 50                 |
| Vājš metabolisms: CYP2C19*2/*2, *2/*3 vai *3/*3     | 2                      | 4                     | 14                 |

Līdz šim CYP2C19 genotipa ietekme uz klopīdogrela aktīvā metabolīta farmakokinētiku ir vērtēta 227 pacientiem ziņojumos par 7 pētījumiem. Samazināts CYP2C19 metabolisms cilvēkiem ar vidēji izteiktu vai vāju metabolismu samazināja aktīvā metabolīta  $C_{\max}$  un AUC par 30 - 50% pēc 300 vai 600 mg piesātinošas devas un 75 mg balstdevas lietošanas. Mazāka aktīvā metabolīta ietekme rada mazāku trombocītu inhibīciju vai lielāku atlikušo trombocītu reaktivitāti. Līdz šim samazināta antitrombotiska atbildes reakcija pret klopīdogrelu ir konstatēta cilvēkiem ar vidēji izteiktu un vāju metabolismu ziņojumos par 21 pētījumu, kurā piedalījās 4520 cilvēki. Antitrombotiskās atbildes reakcijas relatīvā atšķirība starp genotipa grupām pētījumos atšķirās atkarībā no atbildes reakcijas novērtēšanai izmantotās metodes, bet parasti tā ir lielāka par 30%.

Saistība starp CYP2C19 genotipu un ārstēšanas ar klopīdogrelu iznākumu tika vērtēta 2 *post hoc* klīniskā pētījuma analizēs (CLARITY [n=465] un TRITON-TIMI 38 [n=1477]) apakšpētījumi) un 5 kohortu pētījumos (pavisam n=6489). CLARITY un vienā no kohortu pētījumiem (n=765; *Trenk*) kardiovaskulāru gadījumu biežums nozīmīgi neatšķīrās pēc genotipa. TRITON-TIMI 38 un 3 kohortu pētījumos (n= 3516; *Collet, Sibbing, Giusti*) pacientiem ar traucētu vielmaiņu (vidēji izteikta un vāja metabolisma kombinācija) bija lielāks kardiovaskulāru traucējumu (nāve, miokarda infarkts un insults) vai stenta trombozes biežums, salīdzinot ar cilvēkiem, kam ir izteikts metabolisms. Piektajā kohortu pētījumā (n=2208; *Simon*) lielāks traucējumu biežums tika novērots tikai cilvēkiem ar vāju metabolismu.

Farmakoģenētiskā pārbaudē var noteikt genotipus, kas saistīti ar CYP2C19 aktivitātes atšķirībām.

Citu CYP450 enzīmu ģenētiski varianti var ietekmēt klopīdogrela aktīvā metabolīta veidošanas spēju.

### Īpašas slimnieku grupas

Klopīdogrela aktīvā metabolīta farmakokinētika šīm īpašām slimnieku grupām nav zināma.

### Nieru darbības traucējumi

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

## Aknu darbības traucējumi

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

*Rase*

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

### 5.3 Preklīniskie dati par drošību

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

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

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

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

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

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

## 6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Makrogols 6000

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

A tipa krosprovidons

## Hidrogenēta rīcinella

*Apvalks:*

Makrogols 6000

Etilceluloze (E462)

Titāna dioksīds (E171)

## **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3 Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

## **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt oriģinālā blisterī, sargāt no mitruma.

## **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

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

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Acino Pharma GmbH  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Vācija

## **8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

EU/1/09/547/001-007

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

21/09/2009

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

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

## **PIELIKUMS II**

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

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

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

Acino AG  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Vācija

Salutas Pharma GmbH  
Otto-von-Guericke-Allee 1  
39179 Barleben  
Vācija

Zāļu lietošanas instrukcijā jāuzrāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

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

Recepšu zāles.

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

Nav piemērojama.

- **CITI NOSACĪJUMI**

*Farmakovigilances sistēma*

Pirms produkta nokļūšanas tirgū un tik ilgi, kamēr produkts tiek tirgots, reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina farmakovigilances sistēma un tās darbība, kā tas aprakstīts reģistrācijas apliecības pieteikuma 1.8.1. moduļa 3.0 versijā

*Riska vadības plāns*

Nav piemērojams.

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

*PSUR*

PSUR iesniegšanas laikam jāatbilst atsaucēs produkta PSUR laikam.

**PIELIKUMS III**

**MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

**A. MARKĒJUMA TEKSTS**

Zāles vairs nav reģistrētas

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### KASTĪTE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel Sandoz 75 mg apvalkotās tabletes  
Klopidogrels (*clopidogrelum*)

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

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

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

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

#### 5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

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

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā blisterī, sargāt no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTUVAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Acino Pharma GmbH  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOSANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Clopidogrel Sandoz 75 mg

|                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES</b><br><b>BLISTERS</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>1. ZĀĻU NOSAUKUMS</b> |
|--------------------------|

Clopidogrel Sandoz 75 mg apvalkotās tabletes  
Klopidogrels (*clopidogrelum*)

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS</b> |
|--------------------------------------------------------|

Acino Pharma GmbH

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DERĪGUMA TERMIŅŠ</b> |
|----------------------------|

Der. līdz

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. SĒRIJAS NUMURS</b> |
|--------------------------|

Sērija

|                |
|----------------|
| <b>5. CITA</b> |
|----------------|

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

### **Clopidogrel Sandoz 75 mg apvalkotās tabletes** Klopidogrels (*clopidogrelum*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **2. PIRMS CLOPIDOGREL SANDOZ LIETOŠANAS**

#### **Nelietojiet Clopidogrel Sandoz šādos gadījumos**

Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret klopidogrelu vai kādu citu Clopidogrel Sandoz sastāvdaļu.

Ja Jums ir slimība, kas pašreiz izraisa asiņošanu, piemēram, kuņģa čūla vai asiņošana smadzenēs.

Ja Jums ir smaga aknu slimība.

Ja Jūs domājat, ka kaut kas no minētā attiecas uz Jums, vai ja Jums rodas šaubas, pirms Clopidogrel Sandoz lietošanas konsultējieties ar ārstu.

#### **Īpaša piesardzība, lietojot Clopidogrel Sandoz, nepieciešama šādos gadījumos:**

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

Ja Jums ir asiņošanas risks, piemēram,

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

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

Ja Jums ir nieru vai aknu slimība.

Kamēr lietojat Clopidogrel Sandoz:

Jums jāpastāsta savam ārstam, ja tiek plānota ķirurģiska operācija (arī zobu).

Jums arī nekavējoties jāpastāsta ārstam, ja Jums attīstās medicīnisks stāvoklis (ko sauc arī par trombotisku trombocitopēnisku purpuru jeb TTP) ar drudzi un asinsizplūdumiem zem ādas, kas var būt sīku sarkanu punktu veidā, kopā ar neizskaidrojami stipru nogurumu, apjukumu, dzeltenu ādu vai acīm (dzelte) (skatīt apakšpunktu 4 IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS).

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

Jūsu ārsts var Jums veikt asins analīzes.

### **Bērni un pusaudži**

Clopidogrel Sandoz nav paredzēts lietošanai bērniem vai pusaudžiem.

### **Citu zāļu lietošana**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Dažas citas zāles var ietekmēt Clopidogrel Sandoz lietošanu vai otrādi.

Jums noteikti jāpasaka ārstam, ja Jūs lietojat

- iekšķīgi lietojamus antikoagulantus – zāles, ko lieto asins recēšanas samazināšanai,
- nesteroīdu pretiekaisuma līdzekli, ko parasti izmanto ar sāpēm un/vai iekaisumu norītošu muskuļu vai locītavu slimību ārstēšanai,
- heparīnu vai citas zāles, ko lieto asins recēšanas mazināšanai,
- protonu sūkņa inhibitoru (piemēram, omeprazolu) kuņģa darbības traucējumu gadījumā,
- flukonazolu, vorikonazolu, ciprofloksacīnu vai hloramfenikolu – zāles bakteriālas un sēnīšu infekcijas ārstēšanai,
- cimetidīnu - zāles kuņģa darbības traucējumu ārstēšanai,
- fluoksetīnu, fluvoksamīnu vai moklobemīdu - zāles depresijas ārstēšanai,
- karbamazepīnu vai okskarbazepīnu – zāles dažu epilepsijas veidu ārstēšanai,
- tiklopidīnu, citus antiagregantus.

Acetilsalicilskābe - viela, kas ir daudzu sāpes un drudzi mazinošu zāļu sastāvā. Dažkārt lietojot acetilsalicilskābi (ne vairāk par 1 000 mg 24 stundu laikā), komplikācijas parasti nerodas, bet ilgstoša lietošana citos apstākļos jāapspriež ar ārstu.

### **Clopidogrel Sandoz lietošana kopā ar uzturu**

Clopidogrel Sandoz var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

### **Grūtniecība un zīdīšanas periods**

Preparātu grūtniecības un zīdīšanas laikā labāk nelietot.

Ja Jums ir grūtniecība vai aizdomas par grūtniecību, Jums par to jāpastāsta ārstam vai farmaceitam

pirms Clopidogrel Sandoz lietošanas. Ja Jums iestājas grūtniecība Clopidogrel Sandoz lietošanas laikā, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, jo nav ieteicams lietot klopidogrelu grūtniecības laikā.

Par bērna barošanu ar krūti Clopidogrel Sandoz lietošanas laikā konsultējieties ar ārstu.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

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

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

### **Svarīga informācija par kādu no Clopidogrel Sandoz sastāvdaļām**

Clopidogrel Sandoz satur hidroģenētu rīcineļļu, kas var izraisīt kuņģa darbības traucējumus vai caureju.

## **3. KĀ LIETOT CLOPIDOGREL SANDOZ**

Vienmēr lietojiet Clopidogrel Sandoz tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

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

Jums jālieto Clopidogrel Sandoz, kamēr ārsts Jums to paraksta.

### **Ja esat lietojis vairāk Clopidogrel Sandoz nekā noteikts**

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

### **Ja esat aizmirsis lietot Clopidogrel Sandoz**

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

### **Ja Jūs pārtraucat lietot Clopidogrel Sandoz**

Nepārtrauciet ārstēšanu. Pirms zāļu lietošanas pārtraukšanas sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiēt savam ārstam vai farmaceitam.

## **4. IESPĒJAMAS BLAKUSPARĀDĪBAS**

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

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

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

**Biežākā blakusparādība** (rodas 1 – 10 pacientiem no 100), par kuru ziņots, lietojot klopidogrelu, ir asiņošana. Asiņot var kuņģis vai zarnas, var rasties zilumi, hematoma (neparasta asiņošana vai zilumu

veidošanās zemādā), deguna asiņošana, asins piejaukums urīnam. Nelielā skaitā gadījumu ziņots par asiņošanu acīs, asiņošanu galvas smadzenēs, plaušās vai locītavās.

#### **Ja Jums Clopidogrel Sandoz lietošanas laikā rodas ilgstoša asiņošana.**

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

Blakusparādībām ir noteikts sastopamības biežums, kas tiek definēts šādi:

- ļoti bieži: rodas vairāk nekā 1 lietotājam no 10;
- bieži: rodas 1 līdz 10 lietotājiem no 100;
- retāk: rodas 1 līdz 10 lietotājiem no 1 000;
- reti: rodas 1 līdz 10 lietotājiem no 10 000;
- ļoti reti: rodas mazāk nekā 1 lietotājam no 10 000;
- nav zināmi: sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem.

#### **Citas blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot klopidogrelu:**

Biežas blakusparādības:

caureja, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi vai grēmas.

Retākas blakusparādības:

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

Retas blakusparādības:

vertigo.

Ļoti retas blakusparādības:

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

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

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

## **5. KĀ UZGLABĀT CLOPIDOGREL SANDOZ**

Uzglabāt oriģinālā blisterī, sargāt no mitruma.

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

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

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

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicāiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## 6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

### Ko Clopidogrel Sandoz satur

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

Citas sastāvdaļas ir:

*Tabletes kodols:*

makrogols 6000

mikrokristāliskā celuloze (E460)

A tipa krospovidons

hidrogenēta rīcinellā

*Apvalks:*

makrogols 6000

etilceluloze (E462)

titāna dioksīds (E171)

### Clopidogrel Sandoz ārējais izskats un iepakojums

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

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Acino Pharma GmbH

Am Windfeld 35

83714 Miesbach

Vācija

### Ražotājs

Acino AG

Am Windfeld 35

83714 Miesbach

Vācija

Salutas Pharma GmbH

Otto-von-Guericke-Allee 1

39179 Barleben

Vācija

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Sandoz N.V.

Telecom Gardens

Medialaan 40

B-1800 Vilvoorde

Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Sandoz Pharmaceuticals GmbH

Raiffeisenstraße 11

D-83607 Holzkirchen

Deutschland

Tél/Tel: +49 8024 902 4000

[info@sandoz.de](mailto:info@sandoz.de)

**България**

Representative office Sandoz d.d.  
Business Park Sofia, buil. 8B, fl. 6  
BG-1766 Sofia  
Тел.: + 359 2 970 47 47

**Česká republika**

Sandoz s.r.o.  
Jeseniova 30  
CZ-13000 Praha 3  
Tel: +420 221 421 611  
[office.cz@sandoz.com](mailto:office.cz@sandoz.com),

**Danmark**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
[info.sandoz-dk@sandoz.com](mailto:info.sandoz-dk@sandoz.com)

**Deutschland**

Sandoz Pharmaceuticals GmbH  
Raiffeisenstraße 11  
D-83607 Holzkirchen  
Tel: +49 8024 902 4000  
[info@sandoz.de](mailto:info@sandoz.de)

**Eesti**

Sandoz d.d. Eesti filiaal,  
Pärnu mnt 105,  
EE-11312 Tallinn,  
Tel: +372 6652400

**Ελλάδα**

Sambrook Med SA  
Καρτσιβάνη 6  
Π.Φάληρο  
GR-175 64 Πειραιας  
Τηλ: + 30 210 8194 322  
[ldimomeleti@gerolymatos.gr](mailto:ldimomeleti@gerolymatos.gr)

**España**

Sandoz Farmacéutica, SA  
Avda. Osa Mayor, 4  
E-28023 Aravaca (Madrid)  
Tel. +34 917401280  
[sandoz.responde@sandoz.com](mailto:sandoz.responde@sandoz.com)

**France**

Sandoz SAS  
49, avenue Georges Pompidou  
F-92593 Levallois-Perret Cedex  
Tél: +33 1 4964 4800

**Magyarország**

Sandoz Hungária Kft.  
Tímár u. 20.  
H-1034 Budapest  
Tel: +36 1 430 2890  
[info.hungary@sandoz.com](mailto:info.hungary@sandoz.com)

**Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
79, Simpson Street  
MT-Marsa HMR 14  
Tel: + 356 21220174  
[info@vjsalomone.com](mailto:info@vjsalomone.com)

**Nederland**

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
NL-1327 AH Almere  
Tel: +31 36 5241600  
[info.sandoz-nl@sandoz.com](mailto:info.sandoz-nl@sandoz.com)

**Norge**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmark  
[info.sandoz-dk@sandoz.com](mailto:info.sandoz-dk@sandoz.com)

**Österreich**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Tel: +43 (0)53382000

**Polska**

Lek Polska Sp.z o.o.  
ul. Domaniewska 50 C  
PL - 02-672 Warszawa  
Tel: +48 22 549 15 00

**Portugal**

Sandoz Farmacêutica Lda.  
Alameda da Beloura  
Edifício 1, 2º andar - Escritório 15  
P-2710-693 Sintra  
Tel: +351 21 0008781

**România**

Sandoz Pharma Services S.R.L.  
Victoria Business Park  
Soseaua Bucuresti-Ploiesti 73-81  
Corp 2, etaj 2, Sector 1-RO  
Tel: +40 21 4075183

**Ireland**

Sandoz Pharmaceuticals GmbH  
Raiffeisenstraße 11  
D-83607 Holzkirchen  
Germany  
Tel: +49 8024 902 4000  
[info@sandoz.de](mailto:info@sandoz.de)

**Ísland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmörk  
[info.sandoz-dk@sandoz.com](mailto:info.sandoz-dk@sandoz.com)

**Italia**

Sandoz S.p.A.  
Largo Umberto Boccioni, 1  
I-21040 Origgio / VA  
Tel: +39 02 96541

**Κύπρος**

Panicos Hadjigeorgiou  
για P. T. Hadjigeorgiou Co Ltd  
Ταχυδρομική Διεύθυνση: T.K. 53158 CY-3301  
Λεμεσός  
Διεύθυνση γραφείου: Γλτίζ 31 CY-3042  
Λεμεσός  
Τηλ: 00357 25372425  
[hapanicos@cytanet.com.cy](mailto:hapanicos@cytanet.com.cy)

**Latvija**

Sandoz d.d. Representative Office in Latvia  
Meza Str. 4  
LV-1048, Riga  
Tel: +371 67892006

**Lietuva**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.,  
Branch Office Lithuania  
Seimyniskiu Str. 3A  
LT-09312 Vilnius  
Tel: +370 5 2636037

**Slovenija**

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
SI-1526 Ljubljana  
Tel: +386 1 5802111  
[info.lek@sandoz.com](mailto:info.lek@sandoz.com)

**Slovenská republika**

Sandoz d.d. - organizačná zložka  
Galvaniho 15/C  
SK-821 04 Bratislava  
Tel: +421 2 48 200 600

**Suomi/Finland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Tanska/Danmark  
[info.sandoz-dk@sandoz.com](mailto:info.sandoz-dk@sandoz.com)

**Sverige**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmark  
[info.sandoz-dk@sandoz.com](mailto:info.sandoz-dk@sandoz.com)

**United Kingdom**

Sandoz Ltd  
37 Woolmer Way  
Bordon GU35 9QE – UK  
Tel: +44 1420 478301  
[uk.drugsafety@sandoz.com](mailto:uk.drugsafety@sandoz.com)

**Šī lietošanas instrukcija akceptēta**

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