

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

Zāles vairs nav reģistrētas

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel Teva Pharma 75 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

katra apvalkotā tablete satur 13 mg hidrogenētas rīcineļļas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes

Rozā, apaļa un nedaudz izliekta apvalkota tablete.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

*Aterotrombozes gadījumu profilakse*

Klopidogrels indicēts:

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

*Aterotrombozes un trombembolijas gadījumu profilakse pacientiem ar priekškambaru mirgošanu*

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

Sīkāku informāciju, lūdzu skatīt 5.1. apakšpunktā.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

- Pieaugušie un gados vecāki cilvēki

Klopidogrelu lieto reizi dienā pa 75 mg.

Pacientiem ar akūtu koronāru sindromu:

- Bez ST segmenta pacēluma (nestabila stenokardija vai miokarda infarkts bez Q zoba): ārstēšana ar klopidogrelu jāsāk, lietojot vienreiz 300 mg piesātinošo devu un pēc tam

turpinot lietot 75 mg reizi dienā (kopā ar acetilsalicilskābi (ASS) 75–325 mg dienā). Tā kā lielākas ASS devas radīja lielāku asiņošanas risku, nav ieteicams lietot par 100 mg lielāku ASS devu. Optimālais ārstēšanas ilgums nav noteikts. Klīniskā pētījuma dati apstiprina 12 mēnešu lietošanas ilgumu, un maksimālo ieguvumu novēroja pēc 3 mēnešiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

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

Ja izlaista devas lietošanas reize:

- Pagājušas mazāk nekā 12 stundas pēc paredzētā lietošanas laika: pacientam nekavējoties jālieto deva un nākamā deva jālieto parastajā lietošanas laikā.
- Pagājušas vairāk nekā 12 stundas: pacientam jālieto nākamā deva parastajā laikā un nedrīkst lietot dubultu devu.

- **Pediātriskā populācija**

Ar efektivitāti saistītu jautājumu dēļ klopidogrelu nav atļauts lietot bērniem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

- **Nieru darbības traucējumi**

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

- **Aknu darbības traucējumi**

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

#### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Zāles var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

#### **4.3. Kontrindikācijas**

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

#### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

##### *Asiņošana un hematoloģiski traucējumi*

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

invazīvām sirds procedūrām vai operācijām. Nav ieteicams vienlaikus lietot klopidogrelu un perorālos antikoagulantus, jo tas var pastiprināt asiņošanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

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

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

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

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

#### *Iegūta hemofīlija*

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

#### *Nesen pārēcis išēmisks insults*

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

#### *Citohroms P4502C19 (CYP2C19)*

Farmakoģenētiskā ietekme: pacientiem ar pavājinātu CYP2C19 aktivitāti, 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 un samazināt tā klīnisko efektivitāti. Jāizvairās no spēcīgu vai mērenu CYP2C19 inhibitoru vienlaicīgas lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktā CYP2C19 inhibitoru sarakstu, skatīt arī 5.2. apakšpunktu).

#### *CYP2C8 substrāti*

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

#### *Krusteniskas reakcijas starp tiēnpiridīniem*

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

#### *Nieru darbības traucējumi*

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

### *Aknu darbības traucējumi*

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

### *Palīgvielas*

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

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

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

*Perorāli antikoagulantu:* nav ieteicams vienlaikus lietot klopidogrelu un perorālus antikoagulantus, jo tas var pastiprināt asiņošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lai gan pacientiem, kuri saņēma ilgstošu varfarīna terapiju, klopidogrela devas 75 mg/ dienā lietošana neietekmēja S-varfarīna farmakokinētiku vai Starptautisko Standartizēto Koeficientu (INR – International Normalised Ratio), klopidogrela vienlaicīga lietošana ar varfarīnu palielina asiņošanas risku, jo tam piemīt neatkarīga ietekme uz hemostāzi.

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

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

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

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

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

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

*Citas vienlaikus lietotas zāles:* tā kā klopidogrels par tā aktīvo metabolītu tiek metabolizēts daļēji ar CYP2C19 palīdzību, sagaidāms, ka zāles, kas kavē šā enzīma aktivitāti, samazinās klopidogrela aktīvā metabolīta līmeni un klīnisko efektivitāti. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav skaidra. Piesardzības nolūkā nedrīkst vienlaicīgi lietot spēcīgus vai mērenus CYP2C19 inhibitorus (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

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

Protonu sūkņa inhibitori (PSI):

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

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 ar pantoprazolu.

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

Citas zāles:

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

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

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

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

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

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

*Grūtniecība*

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

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

#### *Barošana ar krūti*

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

#### *Fertilitāte*

Pētījumos ar dzīvniekiem klopidogrelam nav konstatēta ietekme uz fertilitāti.

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

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

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### *Kopsavilkums par drošumu*

Klopidogrela drošums novērtēts vairāk nekā 44 000 pacientiem, kas piedalījās klīniskajos pētījumos, ieskaitot vairāk nekā 12 000 pacientu, kas tika ārstēti 1 gadu vai ilgāk. Kopumā 75 mg klopidogrela dienas devas efekts bija salīdzināms ar 325 mg ASS dienas devas efektu CAPRIE pētījumā, neatkarīgi no vecuma, dzimuma un rases. 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 pirajā 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, kas pārtrauca terapiju vairāk nekā piecas dienas pirms operācijas. Pacientiem, kas turpināja terapiju piecas dienas pēc šuntēšanas operācijas, traucējuma sastopamības biežums bija 9,6% klopidogrela 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 pret 4,3% gadījumu). Abās grupās masīvā asiņošana galvenokārt bija ekstrakraniāla (5,3% gadījumu klopidogrela + ASS grupā un 3,5% gadījumu placebo + ASS grupā), lielākoties kuņģa – zarnu traktā (3,5% gadījumu pret 1,8% gadījumu). Salīdzinājumā ar placebo + ASS grupu, klopidogrela + ASS terapijas grupā intrakraniālas asiņošanas gadījumu sastopamība bija lielāka (attiecīgi 0,8% gadījumu pret 1,4% gadījumu). Starp grupām nebija statistiski nozīmīgu letālas asiņošanas gadījumu (1,1% gadījumu klopidogrela + ASS grupā un 0,7% gadījumu placebo + ASS grupā) un hemorāģisku insultu gadījumu (attiecīgi 0,8% un 0,6% gadījumi) sastopamības atšķirību.

*Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā*

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

<b>Orgānu sistēmas grupa</b>	<b>Bieži</b>	<b>Retāk</b>	<b>Reti</b>	<b>Ļoti reti, nav zināmi*</b>
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Trombocitopēnija, leikopēnija, eozinofilija	Neitropēnija, arī smaga neitropēnija	Trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP) (skatīt 4.4. apakšpunktu), aplastiska anēmija, pancitopēnija, agranulocitoze, smaga trombocitopēnija, iegūta A hemofilija, granulocitopēnija, anēmija
Imūnās sistēmas traucējumi				Seruma slimība, anafilaktoīdas reakcijas, krusteniska zāļu paaugstinātas jutības reakcija pret tiēnpiridīniem (piemēram, tiklopidīnu, prazugrelu) (skatīt 4.4. apakšpunktu)*
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, eozinofilā pneimonija



Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti, nav zināmi*
Kuņģa- zarnu trakta traucējumi	Kuņģa- zarnu trakta asiņošana, caureja, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi	Kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla, gastrīts, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, flatulence	Retroperitoneāla asiņošana	Kuņģa- zarnu trakta un retroperitoneāla asiņošana ar letālu iznākumu, pankreatīts, kolīts (arī čūlains vai limfocitārs kolīts), stomatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				Akūta aknu mazspēja, hepatīts, novirzes aknu darbības testos
Ādas un zemādas audu bojājumi	Zilumi	Izsitumi, nieze, asinsizplūdumi ādā (purpura)		Bullozs dermatīts (toksiska epidermāla nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, <i>erythema multiforme</i> ), akūta ģeneralizēta ekzantematoza pustuloze (AGEP), angioneirotiska tūska, zāļu izraisīts paaugstinātas jutības sindroms, zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS - <i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i> ), eritematozi vai eksfoliatīvi izsitumi, nātrene, ekzēma, <i>lichen planus</i>
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			Ginekomastija	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				Skeleta-muskuļu sistēmas asiņošana (hemartroze), artrīts, artralģija, mialģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Hematūrija		Glomerulonefrīts, palielināts kreatinīna līmenis asinīs
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Asiņošana dūriena vietā			Drudzis
Izmeklējumi		Pagarināts asiņošanas laiks, samazināts neitrofilo leikocītu skaits, samazināts trombocītu skaits		

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

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

## **4.9 Pārdozēšana**

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

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1 Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiskie līdzekļi, trombocītu agregācijas inhibitori, izņemot heparīnu, ATĶ kods: B01AC-04.

#### *Darbības mehānisms*

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

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

#### *Farmakodinamiskā iedarbība*

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

#### *Klīniskā efektivitāte un drošums*

Klopidogrela drošums un efektivitāte vērtēta 5 dubultmaskētos pētījumos ar vairāk nekā 88 000 pacientiem: CAPRIE pētījumā klopidogrels salīdzināts ar ASS un CURE, CLARITY, COMMIT un ACTIVE-A pētījumos klopidogrels salīdzināts ar placebo, zāles lietojot gan kombinācijā ar ASS, gan citu standartterapiju.

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

CAPRIE pētījumā bija iekļauti 19 185 pacienti ar aterotrombozi, kas izpaudās ar nesenu miokarda infarktu (< 35 dienas), nesenu išēmisku insultu (7 dienas – 6 mēneši) vai apstiprinātu perifērisko

artēriju slimību (PAS). Pacienti randomizēti saņēma klopidogrelu 75 mg dienā vai ASS 325 mg dienā un tika novēroti 1 – 3 gadus. Miokarda infarkta apakšgrupā vairums pacientu saņēma ASS dažas pirmās dienas pēc akūta miokarda infarkta.

Klopidogrels nozīmīgi mazināja jaunu išēmisku notikumu sastopamību (kombinēts miokarda infarkta, išēmiska insulta un vaskulāras nāves rezultāts), salīdzinot ar ASS. Veicot analīzi pēc nepieciešamā ārstēto pacientu skaita, 939 notikumus novēroja klopidogrela grupā un 1020 notikumus – ASS grupā (relatīvā riska mazināšanās (RRM) 8,7%, [95% TI: 0,2 – 16,4];  $p = 0,045$ ), kas nozīmē, ka uz 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 klopidogrelu (5,8%) un ASS (6,0%).

Veicot apakšgrupu analīzi pēc slimības (miokarda infarkts, išēmisks insults un PAS), lielāko guvumu (sasniežot statistisko nozīmību  $p = 0,003$ ) novēroja pacientiem, kas bija iekļauti pētījumā PAS dēļ (īpaši tiem, kam anamnēzē bija arī miokarda infarkts) (RRM = 23,7%; TI: 8,9 – 36,2), un mazāka (statistiski nenozīmīga atšķirība no ASS) – insulta pacientiem (RRM = 7,3%; TI: –5,7 – 18,7 [p=0,258]). Pacientiem, kas bija iesaistīti pētījumā tikai nesena miokarda infarkta dēļ, klopidogrels bija skaitliski vājāks, bet nebija statistiski nozīmīgas atšķirības no ASS (RRM = –4,0%; TI: –22,5 – 11,7 [p=0,639]). Turklāt veicot apakšgrupu analīzi pēc vecuma, konstatēja, ka klopidogrela labvēlīgā ietekme par 75 gadiem vecākiem pacientiem bija mazāka nekā novērots ≤ 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 preparātus lietoja kombinācijā ar ASS (75 - 325 mg reizi dienā) un citiem standartterapijas līdzekļiem. Pacientus ārstēja līdz 1 gadam ilgi. CURE pētījumā 823 pacienti (6,6%) vienlaikus saņēma ārstēšanu ar GPIIb/IIIa receptoru antagonistu. Heparīnus lietoja vairāk nekā 90% pacientu, un relatīvā asiņošanas sastopamība starp klopidogrela un placebo grupām nozīmīgi nemainījās, vienlaikus lietojot heparīnu.

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

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

Pacientu skaits, kam radās ko–primārais rezultāts (KV nāve, MI, insults vai 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 klopidogrelis salīdzinājumā ar placebo izraisīja nozīmīgu RRM par 26,2%, kas ir labāks ko-primārais vērtējams raksturlielums klopidogrelam (KV nāve, MI, insults), kā arī nozīmīgu otro vērtējamo ko-primāro raksturlielumu (KV nāve, MI, insults vai refraktāra išēmija) RRM par 23,9%. Turklāt šajā pacientu apakšgrupā nebija īpašu ar klopidogrela drošumu saistītu problēmu. Tādējādi šīs apakšgrupas rezultāti sakrīt ar vispārējiem pētījuma rezultātiem.

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

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

CLARITY pētījumā tika iekļauts 3491 pacients 12 stundu laikā pēc MI ar ST segmenta pacēlumu sākšanās un kam tika plānota trombolītiskas terapijas lietošana. Pacienti saņēma klopidogrelu (300 mg piesātinošā deva, pēc tam 75 mg dienā, n = 1752) vai placebo (n = 1739), abus kombinācijā ar ASS (150 – 325 mg piesātinošā deva, pēc tam 75 – 162 mg dienā), fibrinolītisku līdzekli un, ja tas bija piemērots, ar heparīnu. Pacienti tika novēroti 30 dienas. Primāri vērtētais raksturlielums bija kombinēts – nosprostotā ar infarktu saistītā artērija pirms izrakstīšanas veiktā angiogrammā vai nāve, vai atkārtots MI pirms koronāras angiogrāfijas. Pacientiem, kam netika veikta angiogrāfija, primāri vērtētais raksturlielums bija nāve vai atkārtots miokarda infarkts pēc 8 dienām vai pēc izrakstīšanās no slimnīcas. Pacientu grupā bija iekļauti 19,7% sieviešu un 29,2% pacientu  $\geq$  65 gadu vecuma. Visi 99,7% pacientu saņēma fibrinolītiskus līdzekļus (fibrīna specifiskus: 68,7%, nefibrīna specifiskus: 31,1%), 89,5% heparīnu, 78,7% bēta blokatorus, 54,7% AKE inhibitorus un 63% statīnus.

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

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

Klopidogrelis 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.

### *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  $\geq$  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 CHADS<sub>2</sub> 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 x 10<sup>9</sup>/l), nepieciešamība lietot klopidogrelu vai perorālos antikoagulantus (PAK) vai kādas no šīm divām vielām nepanesība.

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

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

Pacientu, kas sasniedza primāro rezultātu (laiks līdz pirmajam insultam, MI, sistēmiskai ne-CNS embolijai vai asinsvadu patoloģiju izraisītai nāvei), skaits bija 832 (22,1%) ar klopidogrelu + ASS ārstētajā grupā un 924 (24,4%) placebo + ASS grupā (relatīvais riska samazinājums 11,1%; 95% TI 2,4% līdz 19,1%; p = 0,013), galvenokārt tādēļ, ka ievērojami samazinājās insultu sastopamība. Insults bija 296 (7,8%) pacientiem, kas saņēma klopidogrelu + ASS, un 408 (10,8%) pacientiem, kas saņēma placebo + ASS (relatīvais riska samazinājums 28,4%; 95% TI 16,8% līdz 38,3%; p = 0,00001).

#### *Pediātriskā populācija*

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

Randomizēta, dubultmaskēta, paralēlu grupu pētījuma (CLARINET) laikā 906 bērnu vecuma pacienti (jaundzimušie un zīdaiņi) ar cianotisku iedzimtu sirds slimību, kuriem bija izveidots paliatīvs sistēmiski-pulmonāls arteriāls šunts, tika randomizēti 0,2 mg/kg lielu klopidogrela devu (n = 467) vai placebo (n = 439) saņemšanai kopā ar vienlaicīgu fona terapiju līdz otrās stadijas operācijai. Vidējais laiks starp paliatīvā šunta izveidi un pirmo pētījuma zāļu devas saņemšanu bija 20 dienas. Aptuveni 88 % pacientu vienlaikus saņēma ASS (1 - 23 mg/kg

dienā). Nebija būtisku atšķirību starp abām grupām līdz 120 dienu vecumam attiecībā uz primāri salikto rezultātu (nāvi, šunta trombozi vai ar sirdi saistītu intervenci), ko uzskatīja par trombotiska rakstura (89 [19,1%] gadījumi klopidogrela grupā un 90 [20,5%] gadījumu placebo grupā) (skatīt 4.2. apakšpunktu). Gan klopidogrela, gan placebo grupā visbiežāk aprakstītā nevēlamā blakusparādība bija asiņošana, tomēr abās grupās asiņošanas sastopamība nozīmīgi neatšķīrās. Šī pētījuma ilgstošajā drošuma novērojumu periodā 26 pacienti, kuriem viena gada vecumā joprojām bija šunts, klopidogrelu saņēma līdz 18 mēnešu vecumam. Šī pētījuma ilgstošo novērojumu laikā jauni ar drošumu saistīti jautājumi neradās.

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

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### *Uzsūkšanās*

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

### *Izklīde*

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

### *Biotransformācija*

Klopidogrels tiek plaši metabolizēts aknās. *In vitro* un *in vivo* klopidogrels tiek metabolizēts divos galvenos metabolisma ceļos: vienā darbojas esterāzes un notiek hidrolīze par neaktīvu karboksilskābes atvasinājumu (85% no aprītē esošiem metabolītiem), otrā darbojas daudzi P450 citohromi. Klopidogrels vispirms tiek metabolizēts par 2-okso-klopidogrela starpmetabolītu. Turpmākā 2-okso-klopidogrela starpmetabolīta metabolisma 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 piesātinošās 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 <sup>14</sup>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 (neaktīvā) 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 dzeltenās rases 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 cilvēkiem un 14% dzeltenās rases pārstāvjiem. 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 grupās (ļoti ātrs, ātrs, vidēji ātrs un vājš), tika vērtēta farmakokinētiskā un antitrombotiskā atbildes reakcija, lietojot 200 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 ievērojama 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  $\mu$ 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. Bez tam 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  $\mu$ 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 īpašām pacientu grupām nav zināma.

#### Nieru darbības traucējumi

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

#### Aknu darbības traucējumi

Pēc atkārtotas 75 mg klopidoģrela devas lietošanas katru dienu 10 dienas pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ADF izraisītas trombocītu agregācijas inhibīcija bija līdzīga veseliem cilvēkiem novērotai. Vidējā asinšteses 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 ģenotipu 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, kas saņēma klopidoģrelu terapeitiskā devā, nenovēroja ietekmi uz aknu metabolizējošiem enzīmiem.

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

Klopidoģrels pārbaudīts vairākos in vitro un in vivo ģenotoksicitātes pētījumos un tam nav konstatēta ģenotoksiska iedarbība. Konstatēts, ka klopidoģrelam nepiemīt iedarbība uz žurku tēviņu un mātīšu auglību un tas nav teratogēnisks ne žurkām, ne trušiem. Lietojot žurkām, kas zīda mazuļus, klopidoģrels nedaudz aizkavēja pēcnācēju attīstību. Specifiski ar radioloģiski iezīmētu klopidoģrelu veikti farmakokinētiskas pētījumi liecina, ka pamatsavienojums vai tā metabolīti izdalās ar pienu. Tādējādi nevar noliegt tiešu (neliela toksicitāte) vai netiesu (slikta aukslēju veidošanās) iedarbību.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

#### Tabletes kodols:

Celuloze, mikrokristāliska  
Koloīdāls bezūdens silīcija dioksīds  
Krospovidons (A tips)  
Makrogols 6000  
Hidrogenēta rīcinella

#### Apvalks:

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

### 6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi



Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

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

Kastītes ar 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 un 100 apvalkotajām tabletēm OPA/Al/PVC-Al blisteriekojumā.

Kastīte ar 28x1 un 50x1 apvalkotajām tabletēm perforētā vienas devas OPA/Al/PVH-Al blisterī.

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/1/09/561/001	Iepakojumā 7 apvalkotās tabletes OPA/Al/PVH – Al blisterī
EU/1/09/561/002	Iepakojumā 14 apvalkotās tabletes OPA/Al/PVH – Al blisterī
EU/1/09/561/003	Iepakojumā 28 apvalkotās tabletes OPA/Al/PVH – Al blisterī
EU/1/09/561/004	Iepakojumā 30 apvalkotās tabletes OPA/Al/PVH – Al blisterī
EU/1/09/561/005	Iepakojumā 50 apvalkotās tabletes OPA/Al/PVH – Al blisterī
EU/1/09/561/006	Iepakojumā 56 apvalkotās tabletes OPA/Al/PVH – Al blisterī
EU/1/09/561/007	Iepakojumā 84 apvalkotās tabletes OPA/Al/PVH – Al blisterī
EU/1/09/561/008	Iepakojumā 90 apvalkotās tabletes OPA/Al/PVH – Al blisterī
EU/1/09/561/009	Iepakojumā 100 apvalkotās tabletes OPA/Al/PVH – Al blisterī
EU/1/09/561/010	Iepakojumā 28x1 apvalkotās tabletes OPA/Al/PVH-Al perforētā vienas devas blisterī
EU/1/09/561/011	Iepakojumā 50x1 apvalkotās tabletes OPA/Al/PVH-Al perforētā vienas devas blisterī

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

Reģistrācijas datums: 2009.gada 21.septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014.gada 8.maijs

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

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

## II PIELIKUMS

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

Zāles vārds nav reģistrētas

## **A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5,  
2031 GA Haarlem  
Nīderlande

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

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

Recepšu zāles.

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

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

PADZ iesniegšanas plāns Clopidogrel Teva Pharma apvalkotajām tabletēm pielāgojams atsauces zāļu PADZ iesniegšanas plānam.

- **Farmakovigilances sistēma**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai farmakovigilances sistēma, kāda tā ir aprakstīta reģistrācijas dokumentācijā 1.8.1. modulī, būtu izveidota un darbotos pirms zāļu izplatīšanas sākšanas, kā arī tās laikā.

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

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Riska pārvaldības plāns nav iesniegts. Pieteikums ir iesniegts, pamatojoties uz atsauces zālēm, kurām nav konstatētas drošības problēmas, kuru dēļ jāveic papildu riska mazināšanas pasākumi.

**III PIELIKUMS**

**MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

Zāles vairs nav reģistrētas

**A. MARKĒJUMA TEKSTS**

Zāles vairs nav reģistrētas

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Clopidogrel Teva Pharma 75 mg apvalkotās tabletes

Clopidogrel

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

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

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur hidrogenētu rīcineļļu.

Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

7 apvalkotās tabletes

14 apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes

50 apvalkotās tabletes

56 apvalkotās tabletes

84 apvalkotās tabletes

90 apvalkotās tabletes

100 apvalkotās tabletes

28x1 apvalkotās tabletes

50x1 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

## 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

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

## 11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nīderlande

## 12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/09/561/001	7 apvalkotās tabletes
EU/1/09/561/002	14 apvalkotās tabletes
EU/1/09/561/003	28 apvalkotās tabletes
EU/1/09/561/004	30 apvalkotās tabletes
EU/1/09/561/005	50 apvalkotās tabletes
EU/1/09/561/006	56 apvalkotās tabletes
EU/1/09/561/007	84 apvalkotās tabletes
EU/1/09/561/008	90 apvalkotās tabletes
EU/1/09/561/009	100 apvalkotās tabletes
EU/1/09/561/010	28x1 apvalkotās tabletes
EU/1/09/561/011	50x1 apvalkotās tabletes

## 13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

## 14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

## 15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

## 16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Clopidogrel Teva Pharma 75 mg

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

**BLISTERS (7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 100, 50x1 apvalkotās tabletes)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Clopidogrel Teva Pharma 75 mg apvalkotās tabletes

Clopidogrel

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Teva B.V.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**5. CITA**

Zāles vairs nav reģistrētas



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

**BLISTERS (28x1 apvalkotās tabletes)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Clopidogrel Teva Pharma 75 mg apvalkotās tabletes

Clopidogrel

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Teva B.V.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**5. CITA**

**Kalendāra dienas**

P  
O  
T  
C  
Pk  
S  
Sv

Zāles vairs nav reģistrētas

**B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

Zāles vairs nav reģistrētas

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Clopidogrel Teva Pharma 75 mg apvalkotās tabletes Clopidogrel

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

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

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

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

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

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

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

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

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Clopidogrel Teva Pharma lietošanas**

**Nelietojiet Clopidogrel Teva Pharma šādos gadījumos:**

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

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

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

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

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

Kamēr lietojat Clopidogrel Teva Pharma:

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

### **Bērni un pusaudži**

Nelietojiet šīs zāles bērniem, jo viņiem tās nedarbojas.

### **Citas zāles un Clopidogrel Teva Pharma**

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

Dažas citas zāles var ietekmēt Clopidogrel Teva Pharma lietošanu vai otrādi.

Jums noteikti jāpasaka ārstam, ja Jūs lietojat

- Zāles, kas var Jums palielināt asiņošanas risku, piemēram:
  - Iekšķīgi lietojamus antikoagulantus (zāles, kuras lieto lai pārtauktu asins recekļu veidošanos),
  - Nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, ko parasti lieto, lai ārstētu sāpīgus locītavu vai muskuļu iekaisumus),
  - Heparīnu vai citas injicējamās zāles (ko lieto lai novērstu asins recekļu veidošanos),
  - Tiklopidīnu, citus prettrombocītu līdzekļus,
  - Selektīvos serotonīna atpakaļsaistes inhibitorus (piemēram, bet ne tikai fluoksetīnu vai fluvoksamīnu) – zāles ko parasti lieto depresijas ārstēšanai,
- Omeprazolu vai esomeprazolu – zāles gremošanas traucējumu ārstēšanai,
- Flukonazolu vai vorikonazolu – zāles sēnīšu slimību ārstēšanai,
- Efavirenzū – zāles HIV (cilvēka imūndeficīta vīrusa) infekcijas ārstēšanai,
- Karbamazepīnu – zāles dažu epilepsiju veidu ārstēšanai,
- Moklobemīdu – zāles depresijas ārstēšanai,
- Repaglinīdu – zāles diabēta ārstēšanai,
- Paklitakselu – zāles vēža ārstēšanai.

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

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

Šīs zāles grūtniecības laikā labāk nelietot.

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

Šo zāļu lietošanas laikā Jums nav atļauts barot bērnu ar krūti.

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

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

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

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

### **Clopidogrel Teva Pharma satur hidrogenētu rīcinellu**

Tā var izraisīt kuņģa darbības traucējumus vai caureju.

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

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 priekšskambaru mirgošanu (neregulāra sirdsdarbība), ir viena 75 mg Clopidogrel Teva Pharma tablete dienā, lietojot iekšķīgi ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm un vienā un tai pašā laikā katru dienu.

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

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

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

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

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

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

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

Jūs varat pārbaudīt, kad Jūs pēdējo reizi lietojāt 28 tablešu iepakojumā izmantojot uz blistera esošo kalendāru.

### **Ja pārtraucat lietot Clopidogrel Teva Pharma**

Nepārtrauciet ārstēšanu, pirms to nav noteicis ārsts. Pirms zāļu lietošanas pārtraukšanas sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

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

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

- drudzis, infekcijas pazīmes vai stiprs nogurums. Šie simptomi var rasties reti sastopamas dažu asins šūnu skaita mazināšanās dēļ;
- aknu darbības traucējumu pazīmes, piemēram, dzeltena ādas un/vai acu krāsa (dzelte), saistīta vai nesaistīta ar asiņošanu, kas rodas zem ādas sīku sarkanu punktu veidā, un/vai apjukumu (skatīt 2. punktu „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”);
- mutes pietūkums vai ādas bojājumi, piemēram, izsitumi vai nieze, ādas bullas. Tās var būt alerģiskas reakcijas pazīmes.

##### **Biežākā blakusparādība, par kuru ziņots lietojot Clopidogrel Teva Pharma ir asiņošana.**

Asiņot var kuņģis vai zarnas, var rasties zilumi, hematoma (neparasta asiņošana vai zilumu veidošanās zemādā), deguna asiņošana, asins piejaukums urīnam. Nelielā skaitā gadījumu ziņots par asiņošanu acīs, asiņošanu galvas smadzenēs, plaušās vai locītavās.

##### **Ja Jums Clopidogrel Teva Pharma lietošanas laikā rodas ilgstoša asiņošana**

Ja esat sev iegriezis vai guvis traumu, līdz asiņošanas apturēšanai var paiet ilgāks laiks. Tas ir saistīts ar zāļu iedarbību, jo tās kavē asins recekļa veidošanos. Tas parasti neattiecas uz nelieliem iegriezumiem un traumām, piemēram, sagriešanos skuņķoties. Tomēr, ja Jūs uztrauc Jūsu asiņošana, nekavējoties jāsazinās ar ārstu (skatīt 2. punktu „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

##### **Citas blakusparādības ir šādas:**

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

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

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

Ļoti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):  
dzelte; stipras vēdera sāpes ar muguras sāpēm vai bez tām; drudzis; apgrūtināta elpošana, dažkārt kopā ar klepu; vispārēja alerģiskas reakcijas (piemēram, vispārēja karstuma sajūta, pēkšņa diskomforta sajūta un ģībonis); mutes pietūkums; bullozi ādas izsitumi; alerģiskas ādas reakcijas; jēlums mutē (stomatīts); asinsspiediena pazemināšanās; apjukums; halucinācijas; locītavu sāpes; muskuļu sāpes; garšas sajūtas pārmaiņas.

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

##### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Clopidogrel Teva Pharma

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un uz blistera pēc „Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

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

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Clopidogrel Teva Pharma satur

- Aktīvā viela ir klopidogrels. Katra apvalkotā tablete satur 75 mg klopidogrela (hidrohlorīda veidā).
- Citas sastāvdaļas ir (skatīt 2. punktu „Clopidogrel Teva Pharma satur hidroģenētu rīcinellu”):
  - Tabletes kodolā: mikrokristāliskā celuloze, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, krospovidons (A tips), makrogols 6000, hidroģenēta rīcinella.
  - Tabletes apvalkā: polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), talks un makrogols 3000.

### Clopidogrel Teva Pharma ārējais izskats un iepakojums

Apvalkotās tabletes ir rozā, apaļas un nedaudz abpusēji izliektas.

Pieejams kastītēs pa 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 un 100 apvalkotajām tabletēm blisteros vai kastītēs ar 28x1 un 50x1 apvalkotajām tabletēm perforētos vienas devas blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nīderlande

### Ražotāji

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovēnija  
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Vācija  
Pharmachemie B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Nīderlande

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

#### België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A. /AG  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

#### Lietuva

UAB “Sicor Biotech”  
Tel: +370 5 266 02 03

#### България

Teвa Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

#### Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH  
Allemagne/Deutschland  
Tél/Tel: +49 731 402 02

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: (+49) 731 402 08

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech  
Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**España**

TEVA PHARMA, S.L.U  
Tel: +(34) 91 387 32 80

**France**

Teva Santé  
Tél: +(33) 1 55 91 7800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel:+ 385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 (0)51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Finland

Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

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

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 51 321740

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 800 0228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: 47 66 77 55 90

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43/1/97007-0

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +(48) 22 345 93 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +4021 230 65 24

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +(421) 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +(46) 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44(0) 1977 628500



**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

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

Zāles vairs nav reģistrētas