

Nebereģistrētas vaisiņis preparātas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKU SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg klopidogrelio (vandenilio sulfato pavidalu) ir 75 mg acetilsalicilo rūgšties (ASR).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 102,6 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Tabletės yra geltonos spalvos, plėvele dengtos, kapsulės formos. Tabletės ilgis 14 mm, plotis 6,8 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva skirtas aterosklerozės reiškinų profilaktikai suaugusiems pacientams, kurie jau vartoja klopidogrelį ir acetilsalicilo rūgštį (ASR).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva yra fiksuotos dozės sudėtinis vaistinis preparatas, skirtas tęsti gydymą, sergantiems:

- ūminiu koronariniu sindromu be ST segmento pakilimo (nestabili krūtinės angina arba ne Q bangos miokardo infarktu), įskaitant pacientus, kuriems perkutaninės vainikinių arterijų angioplastikos metu įstatytas stentas,
- ūminiu miokardo infarktu su ST segmento pakilimu, vaistais gydomiems pacientams, kuriems tinka trombolizinė terapija.

Daugiau duomenų pateikta 5.1 skyriuje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusiems ir senyviems žmonėms

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg dozė skiriama vieną kartą per parą.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva skiriamas po pradinės klopidogrelio prisotinimo dozės, kai acetilsalicilo rūgštis buvo skiriama atskirai.

- *Pacientams, kenčiantiems nuo ūminio vainikinių kraujagyslių sindromo, nesusijusio su ST segmento pakilimu (nestabili krūtinės angina arba miokardo infarktas be Q bangos): optimali gydymo trukmė formaliai nenustatyta. Klinikiniais tyrimais pagrįsta gydymo trukmė – iki 12 mėnesių, didžiausia nauda nustatyta trečiąjį mėnesį (žr. 5.1 skyrių). Jei klopidogrelio ir*

acetilsalicilo rūgšties derinio vartojimas yra nutraukiamas, pacientams gali būti naudinga tęsti gydymą vienu antitrombocitiniu vaistiniu preparatu.

- *Pacientams, sergantiems ūminiu miokardo infarktu su ST segmento pakilimu:* gydymą reikia pradėti kaip galima anksčiau atsiradus simptomams ir tęsti ne mažiau kaip keturias savaites. Klopido­grelio/acetilsalicilo rūgšties derinio vartojimo ilgiau kaip keturias savaites nauda tokiems ligoniams netirta (žr. 5.1 skyrių). Jei klopido­grelio ir acetilsalicilo rūgšties derinio vartojimas nutraukiamas, ligoniams gali būti naudinga tęsti gydymą vienu antitrombocitiniu vaistiniu preparatu.

Praleidus dozę:

- praėjus mažiau nei 12 valandų po įprastinės dozės pavartojimo: pacientai turi nedelsiant išgerti dozę, kitą gerti suplanuotu įprastu laiku;
- praėjus daugiau nei 12 valandų: pacientai turi išgerti dozę įprastu nustatytu laiku, nevartoti dvigubos dozės.

Vaikų populiacija

Klopido­grelio ir acetilsalicilo rūgšties saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams, jaunesniems nei 18 metų, nenustatytas. Šiai pacientų grupei klopido­grelio ir acetilsalicilo rūgšties derinio vartoti nerekomenduojama.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, klopido­grelio ir acetilsalicilo rūgšties derinio vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Pacientų, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, gydymo patirties yra nedaug (žr. 4.4 skyrių). Todėl šiems pacientams klopido­grelio/ acetilsalicilo rūgšties derinio reikia skirti atsargiai.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, klopido­grelio ir acetilsalicilo rūgšties derinio vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Pacientų, sergančių vidutinio sunkumo kepenų liga, kuri gali sąlygoti kraujavimo diatezę, gydymo patirties yra nedaug (žr. 4.4 skyrių). Todėl šiems pacientams klopido­grelio ir acetilsalicilo rūgšties derinio reikia vartoti atsargiai.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

4.3 Kontraindikacijos

Kadangi šiame vaistiniame preparate yra dvi veikliosios medžiagos, Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva skirti draudžiama, jeigu yra:

- padidėjęs jautrumas veikliosioms arba bet kuriai 2 arba 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai;
- sunkus kepenų veiklos sutrikimas;
- patologinis kraujavimas, pavyzdžiui, kraujuojanti pepsinė opa arba kraujo išsiliejimas į smegenis.

Be to, dėl sudėtyje esančios ASR šį vaistinį preparatą taip pat draudžiama skirti, jeigu yra:

- Padidėjęs jautrumas nesteroidiniams vaistams nuo uždegimo (NVNU) ir astmos sindromas, rinitas, nosies polipai. Pacientams, kuriems jau yra mastocitozė ir kuriems acetilsalicilo rūgšties vartojimas gali sukelti sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų (įskaitant kraujotakos šoką su paraudimu, hipotenzija, tachikardija ir vėmimu).
- Sunkus inkstų veiklos sutrikimas.
- Trečiasis nėštumo trimestras (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimas ir hematologiniai sutrikimai

Jei gydant atsiranda klinikinių kraujavimo simptomų, reikia nedelsiant nustatyti kraujo ląstelių kiekį ir (arba) atlikti kitus reikiamus tyrimus, nes vaistas kelia kraujavimo pavojų ir sukelia nepageidaujamas hematologines reakcijas (žr. 4.8 skyrių). Sudėtinis antitrombocitinis vaistinis preparatas klopidogrelis ir acetilsalicilo rūgšties derinys, turi būti atsargiai vartojamas pacientams, kuriems gali būti padidėjęs kraujavimo pavojus po traumos, operacijos arba dėl kitokios patologinės būklės, taip pat gydomiems NVNU, įskaitant COX-2 inhibitorius, heparinu, glikoproteino IIb/IIIa inhibitoriais, selektyviais serotonininio reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI) arba tromboliziniiais vaistiniais preparatais pacientams. Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų laiku nustatyti bet kokie kraujavimo požymiai, įskaitant slaptąjį kraujavimą, ypač pirmosiomis gydymo savaitėmis ir (arba) po invazinių širdies tyrimų ar operacijų. Kartu vartoti klopidogrelis ir acetilsalicilo rūgšties derinį ir geriamuosius antikoaguliantus nerekomenduojama, nes gali sustiprėti kraujavimas (žr. 4.5 skyrių).

Prieš numatomą operaciją ir prieš pradėdamas vartoti bet kokius naujus vaistinius preparatus, pacientas turi pasakyti gydytojui ir stomatologui, kad vartoja klopidogrelis ir acetilsalicilo rūgšties derinį. Jei pacientą numatoma operuoti, reikia nuspręsti ar nereiktų gydymo sudėtinio antitrombocitiniu vaistiniu preparatu pakeisti antitrombocitinio vaisto monoterapija. Jei gydymą klopidogrelis/acetilsalicilo rūgšties deriniu reikia laikinai nutraukti, tą reikia padaryti likus 7 dienoms iki operacijos.

Klopidogrelis ir acetilsalicilo rūgšties derinys ilgina kraujavimo laiką, todėl jį turi atsargiai vartoti pacientai, kuriems yra didesnis kraujavimo pavojus (ypač kraujavimo iš virškinimo trakto ir į akis).

Pacientą reikia įspėti, kad, vartojant klopidogrelis ir acetilsalicilo rūgšties derinį, gali ilgiau kraujuoti ir kad jis praneštų gydytojui apie bet kokią neįprastą (pagal vietą arba trukmę) kraujavimą.

Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP)

Pavartoję klopidogrelis, kartais net ir trumpai, labai retai pacientams pasireiškia trombinė trombocitopeninė purpura (TTP). Ji pasireiškia trombocitopenija ir mikroangiopatine hemolizine anemija, susijusia su neurologiniais simptomais, inkstų veiklos sutrikimu arba karščiavimu. TTP, kuri gali baigtis mirtimi, būtina gydyti nedelsiant įskaitant gydymą plazmafereze.

Įgyta hemofilija

Gauta pranešimų apie vartojusiems klopidogrelis pasireiškusių įgytą hemofiliją. Nustačius izoliuoto dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (DATL) pailgėjimą, pasireiškiantį su kraujavimu arba be jo, reikia įvertinti įgytos hemofilijos atsiradimo galimybę. Pacientai, kuriems yra diagnozuota įgyta hemofilija turi būti prižiūrimi ir gydomi specialistų, Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva vartojimą reikia nutraukti.

Neseniai buvusi laikina išeminė ataka arba insultas

Nustatyta, kad pacientams, kuriems neseniai buvo laikina išeminė ataka arba insultas ir kuriems yra didelis grįžtamųjų išeminių reiškinių pavojus, ASR ir klopidogrelis derinys padidina stiprų kraujavimą. Todėl toks gydymo papildymas turi būti daromas labai atsargiai, išskyrus klinikines situacijas, kuriose šio derinio nauda yra įrodyta.

Cytochromas P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: pacientai, kurių CYP2C19 metabolizmas yra menkas, vartojant klopidogrelį rekomenduojamomis dozėmis, aktyvaus klopidogrelis metabolito susidaro mažiau ir jo poveikis trombocitų funkcijai būna silpnesnis. Tyrimų pagalba galima nustatyti paciento CYP2C19 genotipą.

Kadangi CYP2C19 iš dalies verčia klopidogrelį jo veikliu metabolitu, tikėtina, kad šio fermento aktyvumą slopinančių vaistinių preparatų vartojimas gali sumažinti veiklaus klopidogrelis metabolito koncentraciją. Klinikinė šios sąveikos reikšmė nežinoma. Atsargumo dėlei neturėtų būti skatinama kartu vartoti stiprių ir vidutinio stiprumo CYP2C19 inhibitorių (CYP2C19 inhibitorių sąrašą žr. 4.5 skyriuje, taip pat žr. 5.2 skyrių).

Kryžminės reakcijos tarp tienopiridinų

Būtina įvertinti, ar pacientui praityje nepasireiškė padidėjusio jautrumo tienopiridinams (pvz., klopidoireliui, tiklopidinui, prazugreliui) reakcijų, kadangi gauta duomenų apie kryžmines reakcijas vartojant tienopiridinų (žr. 4.8 skyrių). Tienopiridinai gali sukelti lengvų ir sunkių alerginių reakcijų, pvz., išbėrimą, angioneurozinę edemą, ar hematologinių kryžminių reakcijų, tokių kaip trombocitopenija ir neutropenija. Jei pacientui jau buvo atsiradusi alerginė ir (arba) hematologinė reakcija į vieną tienopiridiną, tokios pačios ar kitokios reakcijos į kitokį tienopiridiną atsiradimo rizika gali būti didesnė. Pacientus, kuriems jau buvo pasireiškusi alergija tienopiridinams, rekomenduojama stebėti, ar neatsiranda padidėjusio jautrumo požymių.

Dėl sudėtyje esančios ASR reikia skirti atsargiai:

- pacientams, kuriems yra buvę astmos ar alerginių sutrikimų, nes jiems yra didesnis padidėjusio jautrumo reakcijų pavojus;
- podagra sergantiems pacientams, nes mažos ASR dozės didina uratų koncentracijas; vaikams iki 18 metų, dėl galimo ASR ryšio su Reye sindromu. Reye sindromas yra labai reta liga, kuri gali būti mirtina.

Virškinimo traktas

Klopidoirelio ir acetilsalicilo rūgšties derinio reikia vartoti atsargiai pacientams, kuriems yra buvę pepsinių opų, kraujavimas iš skrandžio ar dvylikapirštės žarnos ar lengvų viršutinės virškinimo trakto dalies simptomų, nes tai gali būti dėl skrandžio išopėjimo, kuris gali sąlygoti kraujavimą. Gali pasireikšti nepageidaujamas poveikis virškinimo traktui, tarp jų skrandžio skausmas, rėmuo, pykinimas, vėmimas ir kraujavimas iš virškinimo trakto. Nors lengvi VT dalies simptomai, tokie kaip dispepsija, yra dažni ir gali pasireikšti gydant bet kuriuo metu, gydytojai visada turi būti budrūs dėl VT išopėjimo ir kraujavimo požymių atsiradimo, net ir tuo atveju, jei anksčiau virškinimo trakto simptomų nebuvo. Pacientams reikia pasakyti apie nepageidaujamo poveikio virškinimo traktui požymius ir simptomus ir kaip elgtis, jeigu jie pasireikštų (žr. 4.8 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Geriamieji antikoagulantai

Kartu vartoti klopidoirelio ir acetilsalicilo rūgšties derinio ir geriamuosius antikoaguliantus nerekomenduojama, nes gali sustiprėti kraujavimas (žr. 4.4 skyrių). Nors pacientams, ilgai gydomiems varfarinu, klopidoirelio vartojimas 75 mg per parą nepakeitė S-varfarino farmakokinetikos arba Tarptautinio Normalizuoto Santykio (angl. INR), tačiau klopidoirelio vartojimas kartu su varfarinu padidina kraujavimo riziką dėl savarankiškų poveikių hemostazei.

Glikoproteino IIb/IIIa inhibitoriai

Ligoniams, gydomiems glikoproteino IIb/IIIa inhibitoriais, klopidoirelio ir acetilsalicilo rūgšties derinio reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Heparinas

Atliekant klinikinį tyrimą su sveikais tiriamaisiais, dėl klopidoirelio vartojimo heparino dozės mažinti nereikėjo, klopidoirelis nekeitė heparino poveikio kraujo krešumui. Kartu vartojamas heparinas klopidoirelio slopinamojo poveikio trombocitų agregacijai nekeitė. Klopidoirelio ir acetilsalicilo rūgšties derinio ir heparino farmakodinaminė sąveika, didinanti kraujavimo pavojų, galima, todėl juos kartu vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Tromboliziniai vaistiniai preparatai

Kartu vartojamų klopidoirelio, specifiskai fibriną veikiančių arba kitokių fibriną neveikiančių trombolizinių vaistinių preparatų ir heparino grupės preparatų saugumas vertintas atliekant miokardo infarkto išiktų pacientų tyrimą. Kliniskai reikšmingo kraujavimo atsiradimo dažnumas buvo panašus į nustatytą kartu vartojant trombolizinių vaistinių preparatų ar heparino ir acetilsalicilo rūgšties (žr. 4.8

skyrių). Klopido­grelio ir acetilsalicilo rūgšties derinio vartojimo su kitais trombolizini­ais vaistini­ais preparatais saugumas formaliai nenu­statytas, todėl juos kartu vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU)

Klinikinio tyrimo metu sveikiems savanoriams, kartu vartojusiems klopido­gre­lį ir naprokseną, stiprėjo slaptasis kraujavimas iš virškinimo trakto. Dėl to NVNU, įskaitant COX-2 inhibitorius, kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Eksperimentiniai duomenys rodo, kad vartojant kartu ibuprofenas gali slopinti mažų aspirino dozių poveikį trombocitų agregacijai. Tačiau, šių duomenų trūkumai ir neužtikrintumas dėl *ex vivo* duomenų pritaikomumo klini­kinei situacijai reiškia, kad tvirtų išvadų apie pastovų ibuprofeno vartojimą daryti negalima, ir, manoma, kad atsitiktinis ibuprofeno pavartojimas jokio kliniškai reikšmingo poveikio nesukels (žr. 5.1 skyrių).

SSRI

Kadangi SSRI turi įtakos trombocitų aktyvumui ir didina kraujavimo riziką, todėl klopido­gre­lį vartoti kartu su SSRI reikia atsargiai.

Kiti vaistiniai preparatai ir klopido­grelis

Kadangi iš dalies CYP2C19 verčia klopido­gre­lį jo veikliu metabolitu, tikėtina, kad šio fermento aktyvumą slopinančių vaistinių preparatų vartojimas gali sumažinti veiklaus klopido­grelio metabolito koncentraciją. Klini­kinė šios sąveikos reikšmė nežinoma. Atsargumo dėlei stiprių ar vidutinio stiprumo CYP2C19 inhibitorių kartu vartoti neturėtų būti skatinama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

CYP2C19 slopinantys vaistiniai preparatai yra omeprazolas ir ezomeprazolas, fluvoksaminas, fluoksetinas, moklobemidas, vorikonazolas, flukonazolas, tiklopidinas, ciprofloksacinas, cimetidinas, karbamazepinas, okskarbazepinas ir chloramfenikolis.

Protonų siurblio inhibitoriai (PSI)

Vartojant omeprazolą 80 mg kartą per parą kartu su klopido­greliu tuo pačiu metu arba su 12 valandų pertrauka tarp šių dviejų vaistų vartojimo, sumažėja aktyvaus klopido­grelio metabolito ekspozicija 45% (vartojant įsotinimo dozę) ir 40% (vartojant palaikomąją dozę). Tai buvo susiję su trombocitų agregacijos slopinimo sumažėjimu 39% (vartojant įsotinimo dozę) ir 21% (vartojant palaikomąją dozę). Tikėtina, kad ezomeprazolas su klopido­greliu sąveikauja panašiai.

Stebėjimo ir klini­kinių tyrimų metu gauti prieštarin­gi duomenys dėl šios farmakokinetinės (FK) ir farmakodinaminės (FD) sąveikos klini­kinės reikšmės pagrindinių širdies ir kraujagyslių reiš­kinių atsiradimui. Atsargumo dėlei neturėtų būti skatinama kartu vartoti omeprazolo ar ezomeprazolo (žr. 4.4 skyrių).

Mažiau išreikštas metabolito poveikio sumažėjimas buvo stebėtas vartojant pantoprazolą arba lansoprazolą.

Kai kartu buvo vartojama kartu 80 mg pantoprazolo per parą, aktyvaus metabolito koncentracija plazmoje sumažėjo 20% (vartojant įsotinimo dozę) ir 14% (vartojant palaikomąją dozę). Tai buvo susiję su trombocitų agregacijos slopinimo sumažėjimu atitinkamai 15% ir 11%. Šie tyrimai rodo, kad klopido­gre­lį su pantoprazolu vartoti galima.

Nėra įrodymų, kad kiti skrandžio sulčių rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai, tokie kaip H2 blokatoriai (išskyrus cimetidiną, kuris yra CYP2C19 inhibitorius) arba antacidiniai preparatai veikia klopido­grelio antitrombocitinį aktyvumą.

Kiti vaistiniai preparatai

Klopido­grelio ir kitų vaistinių preparatų galimai farmakodinaminei ir farmakokinetinei (FK) sąveikai nustatyti atlikta keletas kitų klini­kinių tyrimų. Vartojant klopido­gre­lį su atenololiu, nifedipinu arba abiem šiais vaistini­ais preparatais kartu, kliniškai svarbios farmakodinaminės sąveikos nepastebėta.

Klopidogrelis farmakodinaminiam aktyvumui taip pat nedarė reikšmingos įtakos kartu su juo vartojamas fenobarbitalis ar estrogenai.

Klopidogrelis nekeitė kartu vartojamo digoksino ar teofilino farmakokinetikos. Antacidiniai vaistai nekeitė klopidogrelis absorbcijos.

CAPRIE klinikinio tyrimo rezultatai parodė, kad kartu su klopidogreliu vartoti fenitoiną ir tolbutamidą, kurie metabolizuojami CYP2C9, yra saugu.

Acetilsalicilo rūgšties deriniai su kitais vaistiniais preparatais

Buvo pastebėta ASR sąveika su žemiau pateiktais vaistiniais preparatais.

Urikozuriniai (benzbromaronas, probenecidas, sulfpirazonas) vaistiniai preparatai

Kartu su jais ASR reikia skirti atsargiai, nes ASR dėl konkurencinio šlapimo rūgšties šalinimo gali slopinti urikozurinių vaistinių preparatų poveikį.

Metotreksatas

Dėl sudėtyje esančios ASR didesnėmis kaip 20 mg per savaitę dozėmis kartu su klopidogreliu/acetilsalicilo rūgšties deriniu metotreksatą reikia skirti atsargiai, nes jis gali slopinti metotreksato inkstų klirensą, ir dėl to galėtų sąlygoti toksinį poveikį kaulų čiulpsams.

Kitokia sąveika su ASR

Taip pat pranešama apie didesnių ASR dozių (turinčių priešūždegiminį poveikį) sąveiką su šiais vaistiniais preparatais: angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais, acetazolamidu, traukulius slopinančiais vaistiniais preparatais (fenitoinu ir valpro rūgštimi), beta adrenoblokatoriais, diuretikais ir geriamaisiais hipoglikeminiais vaistiniais preparatais.

Kitokia sąveika su klopidogreliu ir ASR

Daugiau kaip 30 000 pacientų, dalyvavusių klopidogrelis ir ASR derinio klinikiniuose tyrimuose, kurie vartojo 325 mg ar mažesnę palaikomąją ASR dozę ir papildomai dar gavo įvairių vaistinių preparatų, tarp jų ir diuretikų, beta adrenoblokatorių, AKF inhibitorių, kalcio antagonistų, cholesterolio kiekį mažinančių vaistinių preparatų, širdies vainikines kraujagysles plečiančiųjų, vaistų cukriniam diabetui gydyti (įskaitant insuliną), vaistinių preparatų nuo epilepsijos, GPIIb/IIIa antagonistų, tačiau kliniškai reikšmingos nepageidaujamos sąveikos įrodymų negauta.

Išskyrus aukščiau pateiktą specifinę informaciją apie vaistinių preparatų sąveiką, klopidogrelis ir acetilsalicilo rūgšties derinio ir kai kurių kitų dažniausiai skiriamų aterotrombozinėmis ligomis sergantiems pacientams vaistinių preparatų sąveikos tyrimų neatlikta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie klopidogrelis ir acetilsalicilo rūgšties derinio vartojimą nėštumo metu nėra. Klopidogrelis ir acetilsalicilo rūgšties derinio nėštumo pirmųjų dviejų trimestrų laikotarpiu vartoti negalima, nebent klinikinė moters būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti klopidogrelis ir acetilsalicilo rūgšties deriniu.

Kadangi vaistinio preparato sudėtyje yra acetilsalicilo rūgšties, klopidogrelis ir acetilsalicilo rūgšties derinio negalima vartoti trečiąjį nėštumo trimestrą.

Klopidogrelis

Kadangi klinikinių duomenų apie klopidogrelis vartojimą nėštumo metu nėra, atsargumo dėlei nėštumo metu šio vaistinio preparato geriau nevartoti.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono, vaisiaus vystymuisi, palikuonių atsivedimui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių).

ASR

Mažos dozės (mažesnės kaip 100 mg per parą).

Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad 100 mg per parą dozės ribotam vartojimui akušerijoje, reikalaujančiam specialaus stebėjimo, yra saugios.

100 – 500 mg per parą dozės

Klinikinės patirties, vartojant dozes nuo 100 mg per parą iki 500 mg per parą, nepakanka. Todėl rekomendacijos galiojančios 500 mg per parą dozei ir didesnėms, taip pat taikomos ir šiam dozių intervalui.

500 mg per parą ir didesnės dozės

Prostaglandinų sintezės slopinimas gali neigiamai paveikti nėštumą ir (arba) embriono (arba) vaisiaus vystymąsi. Epidemiologinių tyrimų duomenys rodo, kad ankstyvojo nėštumo laikotarpiu, po prostaglandinų sintezės inhibitorių pavartojimo, padidėja persileidimo, širdies raidos ydų ir įgimto pilvo sienos plyšio rizika. Širdies ir kraujagyslių raidos ydų absoliuti rizika padidėjo nuo 1 % iki vidutiniškai 1,5 %. Tikėtina, kad rizika didėja priklausomai nuo dozės ir gydymo trukmės. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad prostaglandinų sintezės inhibitorių vartojimas turėjo toksinį poveikį jų reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Iki 24 amenorėjos savaitės (penkto nėštumo mėnesio) acetilsalicilo rūgštis vartoti nerekomenduojama, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Jei acetilsalicilo rūgštis vartojanti moteris ketinanti pastoti arba vartoja iki 24 amenorėjos savaitės (penkto nėštumo mėnesio), dozė turi būti kaip galima mažesnė ir gydymo trukmė kaip galima trumpesnė.

Nuo šešto nėštumo mėnesio pradžios visi prostaglandinų sintezės inhibitoriai gali sukelti:

- vaisiui:
 - širdies ir plaučių toksinį pažeidimą (su priešlaikiniu arterinio latako užsidarymu ir plautine hipertenzija);
 - inkstų funkcijos sutrikimą, kuris gali progresuoti į inkstų nepakankamumą su oligohidroamnionu;
- nėštumo pabaigoje motinai ir naujagimiui:
 - galimą kraujavimo laiko pailgėjimą, ir antiagregacinį poveikį, kuris gali atsirasti net nuo labai mažų dozių;
 - gimdos susitraukimų slopinimą, dėl kurio vėluoja arba prailgėja gimdymas.

Žindymas

Ar klopidogrelis išsiskiria į žindyvės pieną, nežinoma. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad klopidogrelis išsiskiria į pieną. Acetilsalicilo rūgštis į žindyvės pieną išsiskiria nedideliais kiekiais. Vartojant klopidogrelio ir acetilsalicilo rūgštis derinį žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų, kad klopidogrelio ir acetilsalicilo rūgštis derinys veiktų vaisingumą, nėra. Tyrimų su gyvūnais metu nenustatyta, kad klopidogrelis turėtų įtakos vaisingumui. Nežinoma, ar acetilsalicilo rūgštis turi įtakos vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Klopidogrelio ir acetilsalicilo rūgštis derinys gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių apibendrinimas

Klopidogrelio saugumas buvo vertintas klinikinių tyrimų metu tiriant daugiau nei 42 000 pacientų, iš jų daugiau kaip 30 000 vartojo kartu klopidogrelį ir ASR; daugiau nei 9 000 pacientų gydėsi 1 metus ar ilgiau. Duomenys apie kliniškai svarbias CAPRIE (šiuose tyrimuose vienas klopidogrelis lygintas su ASR), CURE, CLARITY ir COMMIT (šiuose tyrimuose klopidogrelio ir ASR derinys palygintas su viena ASR) klinikinių tyrimų metu pastebėtą nepageidaujamą poveikį aptarti toliau. Apibendrinus CAPRIE tyrimo duomenis, klopidogrelio 75 mg dozės per parą poveikis buvo panašus į 325 mg ASR dozės poveikį ir nepriklausė nuo amžiaus, lyties ar rasės.

Papildomai klinikinių tyrimų duomenims gauta pranešimų ir apie spontanines nepageidaujamas reakcijas.

Kraujavimas yra dažniausia nepageidaujama reakcija pirmąjį gydymo mėnesį, pastebėta tiek klinikinių tyrimų metu, tiek ir vaistiniam preparatui patekus į rinką.

CAPRIE tyrimo duomenimis, bendras kraujavimų dažnumas gydant klopidogreliu arba ASR buvo 9,3 %. Sunkių atvejų dažnumas buvo panašus tiek gydant klopidogreliu, tiek ASR.

CURE tyrimo duomenimis, per pirmąsias 7 dienas po vainikinių arterijų šuntavimo operacijų stiprių kraujavimų vartojusiems klopidogrelio ir ASR derinį pasitaikė nedažniau, kai gydymas buvo nutrauktas daugiau kaip prieš 5 dienas iki operacijos. Kai 5 dienas iki šuntavimo operacijos toliau buvo gydoma, gausiai kraujavo 9,6 % klopidogreliu ir ASR deriniu bei 6,3% vien tik ASR gydytų ligonių.

CLARITY klinikinio tyrimo metu tiriamųjų, vartojusių klopidogrelį ir ASR, grupėje bet koks kraujavimas buvo nustatytas dažniau negu tik ASR vartojusių grupėje. Stipraus kraujavimo dažnumas šiose grupėse buvo panašus. Tai atitiko ir pacientų pogrupiuose, į kuriuos jie buvo suskirstyti pagal charakteristikų tyrimo pradžios duomenis, arba pagal fibrinolizinį gydymą ar gydymą heparinu.

COMMIT klinikiniame tyrime stipraus kraujavimo ne į smegenis ir kraujavimo į smegenis bendras dažnumas buvo mažas ir panašus abiejose grupėse.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašo lentelė

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant klopidogrelį vieną, acetilsalicilo rūgštį vieną* arba klopidogrelio/acetilsalicilo rūgšties derinį klinikinių tyrimų metu arba pastebėtos vaistui esant rinkoje, pateiktos toliau lentelėje. Jų dažnis vertintas taip: dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$) arba dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemų klasė	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti, dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija	Neutropenija, įskaitant sunkią neutropeniją	Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP) (žr. 4.4 skyrių), aplazinė anemija, pancitopenija, agranulocitozė, sunki trombocitopenija, granulocitopenija, anemija, įgyta hemofilija A
Imuninės sistemos sutrikimai				Anafilaksinis šokas*, seruminė liga, anafilaktoidinės reakcijos, alerginių simptomų pasunkėjimas maistiniams alergenams*, kryžminės padidėjusio jautrumo vaistiniam preparatui reakcijos vartojant tienopiridinus (pvz., tiklopidiną, prazugrelį) (žr. 4.4 skyrių)*

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai				Hipoglikemija*, podagra* (žr. 4.4 skyrių)
Psichikos sutrikimai				Haliucinacijos, sumišimas
Nervų sistemos sutrikimai		Kraujavimas į kaukolės ertmę (kai kurie atvejai buvo mirtini), galvos skausmas, parestezijos, galvos svaigimas		Skonio jutimo sutrikimai
Akių sutrikimai		Akių kraujavimas (junginėje, akyje, tinklainėje)		
Ausų ir labirintų sutrikimai			Galvos sukimasis	Klausos praradimas* ar spengimas ausyse*
Kraujagyslių sutrikimai	Hematoma			Sunkus kraujavimas, kraujavimas iš operacinės žaizdos, vaskulitas, hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kraujavimas iš nosies			Kraujavimas iš kvėpavimo takų (kraujas skrepliuose, kraujavimas plaučiuose), bronchospazmas, intersticinis pneumonitas, nekardiogeninė plaučių edema, jei vaistinio preparato vartojama ilgai ir atsiranda ASR sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų*, eozinofilinė pneumonija
Virškinimo trakto sutrikimai	Kraujavimas iš virškinimo trakto, viduriavimas, pilvo skausmas, dispepsija	Skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opa, gastritas, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, vidurių pūtimas	Kraujavimas retroperitoniniame tarpe	Kraujavimas virškinimo trakte ir retroperitoniniame tarpe, kai kuriais atvejais pasibaigęs mirtimi, pankreatitas, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opos ir (arba) opų perforacija*, kolitas (įskaitant opinį arba limfocitinį kolitą), viršutinės virškinimo trakto dalies simptomai* - skrandžio skausmas (žr. 4.4 skyrių), stomatitas. Viršutinės virškinimo trakto dalies sutrikimai (ezofagitas, stemplės išopėjimas, perforacija, erozinis gastritas, erozinis dvylikapirštės žarnos uždegimas, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opos arba perforacija)*; apatinės

			virškinimo trakto dalies sutrikimai (plonosios [tuščiosios ir klubinės] ir storosios [gaubtinės ir tiesiosios] žarnos išopėjimas, kolitas ir žarnyno perforacija)*, viršutinės virškinimo trakto dalies simptomai* - tokie kaip skrandžio skausmas (žr. 4.4 skyrių); šios su ASR susijusios virškinimo trakto reakcijos gali būti susijusios arba nesusijusios su kraujavimu, jų gali atsirasti vartojant bet kokią ASR dozę, pacientams perspėjamųjų simptomų gali būti arba nebūti, sunkių virškinimo trakto reiškinių anksčiau gali būti buvę arba nebuvę*. Kolitas (įskaitant opinį ar limfocitinį kolitą)
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Ūminis kepenų nepakankamumas, kepenų pažeidimas, daugiausia hepatoceliulinis*, hepatitas, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas*, nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai
Odos ir poodinio audiniosutrikimai	Kraujosruvos	Bėrimas, niežulys, kraujavimas odoje (purpura)	Pūslinis dermatitas (toksinė epidermio nekrolizė, <i>Stevens Johnson</i> sindromas, daugiaformė eritema), angioneurozinė edema, vaistinių preparatų sukeltas padidėjusio jautrumo sindromas, vaistinių preparatų sukeltas išbėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl.: <i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS</i>), eritematozinis ar eksfoliacinis išbėrimas, dilgėlinė, egzema, paprastoji kerpligė.
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			Kraujavimas į skeletą ar raumenis (hemartrozė), artritas, sąnarių skausmas, raumenų skausmas
Inkstų ir		Hematurija	Ūminis inkstų

šlapimo takų sutrikimai				nepakankamumas (ypač esant inkstų funkcijos sutrikimui, širdies dekomensacijai, nefritiniam sindromui arba kartu vartojant diuretikus)*, glomerulonefritas, padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Kraujavimas dūrio vietoje			Karščiavimas
Tyrimai		Pailgėjęs kraujavimo laikas, sumažėjęs neutrofilų, trombocitų skaičius		

* Atitinka paskelbtą informaciją apie ASR, kurios dažnis nežinomas.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Apie klopidozrelis ir acetilsalicilo rūgšties derinio perdozavimą informacijos nėra.

Klopidozrelis

Pavartojus per didelę klopidozrelis dozę, gali pailgėti kraujavimo laikas ir dėl to prasidėti kraujavimo komplikacijos. Pastebėjus kraujavimą reikia pradėti tinkamą gydymą.

Klopidozrelis farmakologinio priešnuodžio nėra. Jei reikia nedelsiant koreguoti pailgėjusį kraujavimo laiką, klopidozrelis poveikį gali pašalinti trombocitų perpylimas.

Acetilsalicilo rūgštis

Perdozavimas pasireiškia su vidutine intoksikacija susijusiais simptomais: svaigulys, galvos skausmas, spengimas ausyse, sumišimas ir virškinimo trakto simptomai (pykinimas, vėmimas ir skrandžio skausmas).

Esant sunkiai intoksikacijai, atsiranda sunkūs rūgščių-šarmų pusiausvyros sutrikimai. Atsiradusi hiperventiliacija sukelia kvėpuojamąją alkalozę. Dėl kvėpavimo centro slopinimo pasireiškia kvėpuojamoji acidozė. Metabolinė acidozė atsiranda taip pat dėl salicilatų. Atsižvelgiant į tai, kad vaikų, kūdikių ir pradedančių vaikščioti kūdikimptomai dažniausiai pastebimi jau esant vėlyvai intoksikacijos stadijai, jiems jau būna pasireiškusi acidozė.

Taip pat gali pasireikšti šie simptomai: karščiavimas ir prakaitavimas, sukeliantys dehidraciją, neramumas, traukuliai, haliucinacijos ir hipoglikemija. Nervų sistemos slopinimas gali sukelti komą, širdies ir kraujagyslių sistemos kolapsą ir kvėpavimo sustojimą. ASR mirtina dozė yra 25–30 g.

Salicilatų koncentracija kraujo plazmoje virš 300 mg/l (1,67 mmol/l) rodo intoksikaciją.

Ūminio ar lėtinio ASR perdozavimo atveju gali atsirasti nekardiogeninės kilmės plaučių edema (žr. 4.8 skyrių).

Pavartojus toksišnę dozę, pacientą būtina hospitalizuoti. Esant vidutinei intoksikacijai, reikia stengtis sukelti vėmimą. Jei nepavyksta to padaryti, reikia praplauti skrandį. Tada galima duoti aktyvintos anglies (adsorbentas) ir natrio sulfato (vidurius paleidžiantis). Tinka šarminti šlapimą (vartojant 250 mmol natrio hidrokarbonato 3 valandas) visą laiką stebint šlapimo pH. Esant sunkiai intoksikacijai reikalinga hemodializė. Kitas gydymas taikomas pagal intoksikacijos simptomus.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: trombocitų agregacijos inhibitoriai, išskyrus hepariną.
ATC kodas: B01AC30.

Veikimo mechanizmas

Klopidogrelis yra vaisto pirmtakas, kurio vienas iš metabolitų slopina trombocitų agregaciją. Klopidogrelis veikiant CYP450 fermentui virsta veikliu jo metabolitu, slopinančiu trombocitų agregaciją. Klopidogrelio aktyvus metabolitas pasirinktinai slopina adenzindifosfato (ADP) jungimąsi prie trombocitų P2Y₁₂ receptorių, ADP negali aktyvinti GPIIb/IIIa komplekso, dėl to slopinama trombocitų agregacija. Dėl negrįžtamo jungimosi paveikti trombocitai pakinta visai jų gyvavimo trukmei (apytiksliai 7–10 parų), trombocitų veikla sunormalėja tik pasigaminus naujiems trombocitams. Klopidogrelis, blokuodamas trombocitų aktyvinimą atsipalaidavusiu ADP, taip pat slopina ir kitų agonistų sukeltą trombocitų agregaciją.

Kadangi veiklus klopidogrelio metabolitas susidaro veikiant fermentui CYP450, kuris yra polimorfinis arba gali būti slopinamas kitų vaistinių preparatų, todėl ne visiems pacientams trombocitų agregacija gali būti tinkamai slopinama.

Farmakodinaminis poveikis

Kartotinės 75 mg klopidogrelio paros dozės žymiai slopina ADP sukeltą trombocitų agregaciją jau pirmąją parą, šis poveikis stiprėja ir nusistovi tarp 3 ir 7 dienos. Nusistovėjus koncentracijai, 75 mg paros dozė nuslopina agregaciją vidutiniškai 40–60 %. Nutraukus gydymą per 5 dienas trombocitų agregacija ir kraujavimo laikas dažniausiai palaipsniui grįžta į pradinį lygį.

Acetilsalicilo rūgštis trombocitų agregaciją mažina negrįžtamai slopindama prostaglandinų ciklooksigenazę ir taip slopindama tromboksano A₂, trombocitų agregacijos induktoriaus ir vazokonstriktoriaus, susidarymą. Šis poveikis išlieka visą trombocito gyvavimo laiką.

Ekspimentiniai duomenys rodo, kad ibuprofeną vartojant kartu su mažomis aspirino dozėmis, ibuprofenas gali slopinti aspirino poveikį trombocitų agregacijai. Vieno tyrimo metu nustatyta, kad, pavartojus vienkartinę 400 mg ibuprofeno dozę 8 valandas prieš arba 30 minučių po greito atpalaidavimo formos aspirino pavartojimo (81 mg), sumažėjo acetilsalicilo rūgšties poveikis tromboksano susidarymui arba trombocitų agregacijai. Tačiau, šių duomenų ribotumas ir neužtikrintumas dėl *ex vivo* duomenų pritaikomumo klinicinei situacijai reiškia, kad negalima daryti tvirtų išvadų apie pastovų ibuprofeno vartojimą ir manoma, kad atsitiktinis ibuprofeno pavartojimas jokio kliniškai reikšmingo poveikio nesukels.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klopidogrelio derinio su acetilsalicilo rūgštimi saugumas ir veiksmingumas buvo vertintas trijų dvigubai aklų klinikinių tyrimų metu, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 61 900 pacientų: CURE, CLARITY ir COMMIT tyrimai, kuriais palyginti klopidogrelio ir ASR derinys su viena ASR, abiem atvejais kartu skiriant ir kitą standartinį gydymą.

CURE tyrime dalyvavo 12 562 pacientai, kuriems nustatytas nesujęs su ST segmento pakilimu ūminis vainikinių arterijų sindromas (nestabili krūtinės angina arba miokardo infarktas be Q bangos) ir nuo paskutinio krūtinės skausmo priepuolio ar išemijos simptomų pradžios nebuvo praėjusios 24 valandos. Atrinkti pacientai, kuriems turėjo būti arba EKG pokyčių, rodančių naują išemiją, arba bent dukart padidėjęs, palyginti su viršutine normos riba, širdies fermentų ar troponino I arba T kiekis. Atsitiktiniu būdu atrinkti pacientai buvo gydomi klopidoogreliu (įsotinimo 300 mg doze, paskui po 75 mg per parą) ir ASR (75–325 mg vieną kartą per parą, 6 259 pacientai) arba tik ASR (6 303 pacientai) (75–325 mg vieną kartą per parą) kartu su kitais įprastiniais vaistiniais preparatais. Gydomo trukmė – iki vienerių metų. CURE tyrimo metu 823 pacientai (6,6 %) taip pat buvo gydomi GPIIb/IIIa receptorių antagonistais. Hepariniais gydyti daugiau kaip 90 % pacientų; šis gydymas heparinu santykinio kraujavimų dažnumo, būdingo tiek klopidoogrelio ir ASR deriniui, tiek ir tik ASR gydytų pacientų grupėms, reikšmingai nekeitė.

Klopidoogrelio ir ASR deriniu gydytų pacientų, kuriems nustatyta pagrindinė vertinamoji baigtis (kardiovaskulinė (KV) mirtis, miokardo infarktas (MI) arba insultas), buvo 582 (9,3 %), o ASR gydytų pacientų – 719 (11,4 %). Santykinė rizika (SR) klopidoogrelio ir ASR deriniu gydytiems pacientams sumažėjo 20 % (95 % PI 10–28 %, $p = 0,00009$) [santykinė rizika sumažėjo 17 %, kai pacientai buvo gydomi konservatyviai, 29% – kai buvo atliekama perkutatinė transluminalinė vainikinė angioplastika (angl.: *percutaneous transluminal coronary angioplasty*; *PTCA*) su stentu ar be jo, ir 10% – kai buvo atliekama vainikinių arterijų šuntavimo operacija (angl.: *coronary artery bypass graft*; *CABG*). Per 0–1, 1–3, 3–6, 6–9 ir 9–12 tyrimo mėnesius naujų širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių (pagrindinės vertinamosios baigties) buvo išvengta, tai yra santykinė rizika sumažėjo atitinkamai 22 % (PI: 8,6–33,4), 32 % (PI: 12,8–46,4), 4 % (PI: -26,9–26,7), 6 % (PI: -33,5–34,3) ir 14 % (PI: -31,6–44,2). Taigi, po 3 mėnesių gydymo klopidoogreliu ir ASR pageidaujami pokyčiai toliau nedidėjo, o kraujavimų pavojus išliko (žr. 4.4 skyrių).

CURE tyrimo duomenimis, klopidoogrelio vartojimas sumažino poreikį gydyti trombolizininiais vaistais (SR sumažėjimas = 43,3 %, PI: 24,3–57,5 %) ir GPIIb/IIIa inhibitoriais (SR sumažėjimas = 18,2 %, PI: 6,5–28,3 %).

Pacientų, kuriems nustatyta kompleksinė pagrindinė vertinamoji baigtis (KV mirtis, MI, insultas arba gydymui atspari išemija), klopidoogrelio ir ASR deriniu gydytų grupėje buvo 1 035 (16,5 %), o ASR gydytų grupėje – 1 187 (18,8 %); santykinė rizika klopidoogrelio ir ASR deriniu gydytiems pacientams sumažėjo 14 % (95 % PI 6–21 %, $p = 0,0005$). Ši nauda daugiausia priklausė nuo statistiškai reikšmingo MI atvejų sumažėjimo [287 atvejai (4,6 %) klopidoogrelio ir ASR deriniu gydytų pacientų grupėje ir 363 atvejai (5,8 %) ASR gydytų pacientų grupėje]. Įtakos pakartotinės hospitalizacijos dėl nestabilios krūtinės anginos dažnumui nepastebėta.

Rezultatai, nustatyti pacientų grupėse, kurios pasižymėjo skirtingais požymiais (pvz., nestabilia krūtinės angina arba MI be Q bangos, maža ar didelė rizika, cukrinio diabeto pasireiškimu, revaskuliarizacijos poreikiu, amžiumi, lytimi ir kitais), atitiko pagrindinės analizės rezultatus. 2172 pacientų (17% visų CURE tyrime dalyvavusių), kuriems buvo įstatytas stentas (Stent-CURE), duomenų post-hoc analizė parodė, kad klopidoogreliu gydytiems pacientams pasireiškė reikšmingas santykinis rizikos sumažėjimas (SRS), palyginti su placebo vartojusiais pacientais: 26,2 %, vertinant pagrindinę baigtį (mirtį nuo širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų, MI, insultą), bei 23,9 %, vertinant antrinę baigtį (mirtį nuo širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų, MI, insultą ar į gydymą nereaguojančią išemiją). Be to, minėtiems pacientams nekilo jokių ypatingų problemų dėl klopidoogrelio saugumo. Duomenys, gauti analizuojant šio pogrupio pacientus, atitiko bendrus tyrimo rezultatus.

Klopidoogrelio saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems ūminiu MI su ST segmento pakilimu, buvo vertintas 2 atsitiktinės atrankos, placebo kontroliuotose, dvigubai akluose klinikiniuose tyrimuose CLARITY ir COMMIT.

Į CLARITY tyrimą buvo įtrauktas 3491 pacientas, kuriam nuo MI su ST pakilimu pradžios buvo praėję ne daugiau kaip 12 valandų ir kuriems buvo planuojama skirti gydymą trombolize. Pacientai vartojo klopidoogrelį (300 mg prisotinimo dozė, po to 75 mg dozė vieną kartą per parą, $n = 1 752$) ir ASR arba tik ASR ($n = 1 739$, 150-325 mg prisotinimo dozė, po to 75-162 mg dozė per parą),

fibrinolizinį vaistinių preparatų ir, kai tiko, hepariną. Pacientai buvo stebimi 30 dienų. Pirminis tyrimo tikslas (pagrindinė vertinamoji baigtis) buvo arba angiogramoje prieš išmetimą matomas infarktą sukėlusios užsikimšusios arterijos vaizdas, arba mirties, arba prieš vainikinių arterijų angiografiją pasikartojusio MI atvejis. Pacientams, kurie nepatyrė angiografijos, pirminis tyrimo tikslas buvo mirtis arba iki aštuntosios dienos, arba iki išrašymo iš ligoninės pasikartojęs MI. 19,7% pacientų populiacijos buvo moterys, 29,2% - 65 metų ir vyresni tiriamieji. Iš viso 99,7 % pacientų gydyti fibrinolitikais (fibrinui specifiniais 68,7 %, fibrinui nespecifiniais 31,1 %), 89,5% - heparinu, 78,7% - beta adrenoblokatoriais, 54,7% - AKF inhibitoriais ir 63% - statiniais.

Penkiolikai procentų (15,0 %) pacientų, vartojusių klopido grelio ir ASR derinį, grupėje ir 21,7% pacientų, vartojusių tik ASR grupėje, buvo nustatytas pirminis tyrimo tikslas (pagrindinė vertinamoji baigtis), o tai rodo 6,7 % absoliutų sumažėjimą ir 36 % persvarą klopido grelio naudai (95 % PI: 24, 47 %; $p < 0,001$). Daugiausia tai susiję su infarktą sukėlusios užsikimšusios arterijos atvejų sumažėjimu. Ši nauda buvo tokia pat visuose pacientų prespecifiniuose pogrupiuose, tarp jų pagal pacientų amžių ir lytį, infarkto vietą arba vartotos fibrinolizės ar heparino tipą.

Į 2x2 faktorialo modelio klinikinį tyrimą COMMIT buvo įtraukti 45 852 pacientai, kuriems nuo įtariamo MI su jį patvirtinančiais EKG pakitimais (pvz., ST pakilimas, ST nusileidimas ar kairiosios Hiso pluošto šakos blokada) simptomų pradžios buvo praėjusios ne daugiau kaip 24 valandos. Pacientai 28 dienas arba iki išrašymo iš ligoninės vartojo klopido grelį (75 mg per parą, $n = 22\ 961$) ir ASR (162 mg per parą) arba tik ASR (162 mg per parą, $n = 22\ 891$). Pirminiai tyrimo tikslai (pagrindinės vertinamosios baigtys) buvo bet kokios priežasties nulemta mirtis ir pirmasis kartotinio infarkto, insulto ar mirties pasireiškimas. 27,8 % tiriamųjų buvo moterys. 53,4% - 60 metų ir vyresni pacientai (26 % - 70 metų ir vyresni), 54,5 % pacientų vartojo fibrinolitikus.

Klopido grelio ir ASR derinys reikšmingai sumažino bet kokios priežasties nulemtos mirties santykinę riziką 7 % ($p = 0,029$), kartotinio infarkto, insulto ar mirties derinio santykinę riziką 9 % ($p = 0,002$), o tai rodo atitinkamai 0,5 % ir 0,9 % absoliutų sumažėjimą. Ši nauda nepriklauso nuo amžiaus, lyties ar fibrinolizinių vaistinių preparatų vartojimo ir buvo stebima jau po 24 valandų.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atsisakė reikalavimo pateikti tyrimų, atliktų su klopido grelio ir acetilsalicilo rūgšties deriniu, rezultatus visuose vaikų populiacijos pogrupiuose gydant vainikinių kraujagyslių aterosklerozę (daugiau informacijos žr. 4.2 skyrių „Vaikų populiacija“).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Klopido grelis

Absorbcija

Vieną kartą ir kartotinais geriamas po 75 mg per parą klopido grelis greitai absorbuojamas. Didžiausia nepakitusio klopido grelio koncentracija plazmoje (apytiksliai 2,2-2,5 ng/ml išgėrus vienkartinę 75 mg dozę) susidaro maždaug po 45 minučių po pavartojimo. Sprendžiant iš klopido grelio metabolitų išsiskyrimo su šlapimu, absorbuojasi bent 50 % vaisto.

Pasiskirstymas

Klopido grelis ir pagrindinis cirkuliuojantysis (neaktyvus) jo metabolitas *in vitro* laikinai jungiasi prie žmogaus plazmos baltymų (atitinkamai 98 % ir 94 %). Tiek esant mažesnei, tiek didesnei vaisto koncentracijai, jungimasis *in vitro* neprisotinamas.

Biotransformacija

Klopido grelis ekstensyviai metabolizuojamas kepenyse. *In vitro* ir *in vivo* klopido grelis metabolizuojamas dviem pagrindiniais keliais: vienas vyksta veikiant esterazėms - hidrolizė į neaktyvų karboksilo rūgšties darinį (85 % cirkuliuojančių metabolitų), o kitas – veikiant įvairios struktūros citochromams P450. Iš pradžių klopido grelis verčiamas į tarpinį metabolitą 2-oksoklopido grelį. Toliau vyksta tarpinio metabolito 2-okso-klopido grelio metabolizmas ir susidaro veiklusis metabolitas – klopido grelio tiolio darinys. *In vitro* ši apykaita vyksta dėka CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 ir CYP2B6 fermentų. Veiklusis tiolio metabolitas, kurį galima išskirti *in vitro*, greitai ir negrįžtamai jungiasi prie trombocitų receptorių ir slopina jų agregaciją.

Po vienkartinės 300 mg klopidoirelio įsotinimo dozės ir 4 dienas vartotos 75 mg palaikomosios dozės, nustatyta, kad aktyvaus metabolito C_{max} yra dvigubai didesnis. C_{max} susidaro vidutiniškai po 30-60 minučių po dozės pavartojimo.

Eliminacija

Žmogui išgėrus 14C žymėtojo klopidoirelio, per 120 valandų maždaug 50 % jo išsiskiria su šlapimu ir apie 46% – su išmatomis. Po vienkartinės išgertos 75 mg dozės, klopidoirelio pusinės eliminacijos laikas yra 6 valandos. Pagrindinio cirkuliuojančiojo metabolito (neveiklaus) pusinės eliminacijos laikas tiek po vienkartinės, tiek po kartotinių dozių yra 8 valandos.

Farmakogenetika

CYP2C19 dalyvauja susidarant tiek veikliajam metabolitui, tiek ir 2-okso-klopidoirelio tarpiniam metabolitui. Remiantis *ex vivo* trombocitų agregacijos bandymo rezultatais, klopidoirelio veiklaus metabolito farmakokinetika ir antitrombocitinis veiksmingumas skiriasi pagal CYP2C19 genotipą.

Dėl CYP2C19*1 alelio metabolizmas yra visiškai normalus, tuo tarpu dėl CYP2C19*2 ir CYP2C19*3 aleliai yra visiškai neveiklūs. CYP2C19*2 ir CYP2C19*3 aleliai sudaro daugumą visų neveiklių alelių europidams (85 %) ir azijiečiams (99 %), kurių metabolizmas būna menkas. Kiti aleliai, įskaitant CYP2C19*4, *5, *6, *7 ir *8, kurie yra susiję su veiklumo (metabolizmo) nebuvimu ar susilpnėjimu, yra retesni. Pacientas su menku metabolizmu turės du netekusius funkcijos alelius, kurie apibūdinti aukščiau.

Paskelbti CYP2C19 genotipų, lemiančių sutrikusį metabolizmą, dažniai yra vidutiniškai 2 % europidų, 4 % negridų ir 14 % kinų. Tyrimais galima nustatyti paciento CYP2C19 genotipą.

Kryžminiame tyrime, kuriame dalyvavo 40 sveikų asmenų, 10 asmenų iš kiekvienos iš keturių CYP2C19 metabolizmo grupių (metabolizmas labai aktyvus, aktyvus, vidutiniškas ir blogas) buvo tiriama farmakokinetika ir antitrombocitinis atsakas po to, kai jie 5 dienas vartojo 300 mg pradinę ir po to 75 mg per parą dozes, arba pavartojo 600 mg pradinę ir po to 150 mg per parą dozes (susidarė pusiausvyrinė koncentracija). Esminio aktyvaus metabolito ekspozicijos ir vidutinio trombocitų agregacijos slopinimo (TAS) skirtumo tarp labai aktyvaus, aktyvaus ir vidutiniško metabolizmo grupių nepastebėta. Menkai metabolizuojančiųjų grupėje aktyvaus metabolito ekspozicija sumažėjo 63-71% lyginant su aktyviai metabolizuojančiųjų grupe. Po 300 mg/75 mg dozių vartojimo antitrombocitinis atsakas menkai metabolizuojančiųjų grupėje sumažėjo – vidutinis TAS (5 μ M ADP) buvo 24 % (po 24 valandų) ir 37 % (5 dieną) lyginant su aktyviai metabolizuojančiųjų [TAS 39 % (po 24 valandų) ir 58 % (5 dieną)] ir vidutiniškai metabolizuojančiųjų TAS [37 % (po 24 valandų) ir 60 % (5 dieną)]. Blogai metabolizuojančiųjų grupėje, po 600 mg/150 mg dozių pavartojimo, aktyvaus metabolito ekspozicija buvo didesnė nei 300 mg/75 mg vartojusiųjų grupėje. Be to, TAS buvo 32 % (po 24 valandų) ir 61 % (5 dieną), tai yra didesnis nei blogai metabolizuojančiųjų grupėje, kurie vartojo 300 mg/75 mg dozes ir panašus į kitų CYP2C19 metabolizmo grupių, vartojusių 300 mg/75 mg dozes. Tinkamas dozavimo režimas šiai pacientų populiacijai klinikinės baigties tyrimuose nenustatytas. Remiantis anksčiau minėtais rezultatais ir 6 tyrimų, kurių metu 335 klopidoirelį vartojusiems asmenims buvo pasiekta pusiausvyros koncentracija, meta-analizės duomenimis, nustatyta, kad aktyvaus metabolito poveikis sumažėjo 28 % asmenų, kurių metabolizmas vidutiniškas ir 72 %, kurių metabolizmas yra menkas, o trombocitų agregacijos slopinimas (5 μ M ADP) sumažėjo atitinkamai 5,9 % ir 21,4 % lyginant su tais, kurių metabolizmas yra ekstensyvus.

Prospektyvinių, randomizuotų, kontroliuojamų tyrimų metu, CYP2C19 genotipo įtaka klopidoireliu gydytų pacientų, klinicinei baigčiai, įvertinta nebuvo. Buvo atliktos kelios retrospektyvinės analizės, tačiau siekiant įvertinti šį poveikį tik tiems klopidoireliu gydytiems pacientams, kuriems buvo gauti genotipavimo rezultatai: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) ir ACTIVE-A (n=601), taip pat daugelis paskelbtų kohortinių tyrimų. TRITON-TIMI 38 ir 3 kohortiniuose tyrimuose (Collet, Sibbing, Giusti), bendra pacientų grupė, kurių metabolizmas vidutiniškas ir menkas, nustatyti dažnesni širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai (mirtis, miokardo infarktas ir insultas) arba stentų trombozės lyginant su aktyviai metabolizuojančiais.

CHARISMA ir viename kohortiniame tyrime (Simon) padidėjęs tokių sutrikimų dažnis buvo nustatytas tik menkai metabolizuojančiųjų grupėje lyginant su tais, kurių metabolizmas yra aktyvus.

CURE, CLARITY, ACTIVE-A ir viename kohortiniame tyrime (Trenk) padidėjusio sutrikimų dažnio, priklausančio nuo metabolizmo būklės, nenustatyta.

Nei viena iš šių analizių nebuvo pakankamos apimties, kuri reikalinga norint nustatyti menkai metabolizuojančiųjų baigties skirtumus.

Specialios pacientų grupės

Veiklaus klopidogrelio metabolito farmakokinetika specialiosioms pacientų grupėms nėra žinoma.

Inkstų veiklos sutrikimas

Kartotinai vartojant po 75 mg klopidogrelio per parą pacientams, kai inkstų veikla labai sutrikusi (kreatinino klirensas 5-15 ml/min), ADP sukeltos trombocitų agregacijos slopinimas mažesnis (25 %) negu sveikų žmonių organizme, tačiau kraujavimo laikas pailgėja panašiai kaip ir sveikiems žmonėms, vartojantiems po 75 mg klopidogrelio per parą. Be to, klinikiu požiūriu visi pacientai vaistinį preparatą toleruoja gerai.

Kepenų veiklos sutrikimas

Kartotinai vartojant po 75 mg klopidogrelio per parą 10 dienų, kai kepenų veikla labai sutrikusi, ADP sukeltas trombocitų agregacijos slopinimas yra panašus kaip ir sveikiems žmonėms. Vidutinis kraujavimo laiko pailgėjimas taip pat buvo panašus abiejose grupėse.

Rasė

CYP2C19 koduojančio alelio paplitimas, lemiantis vidutiniškai arba visiškai sutrikusį CYP2C19 fermento metabolizmą, skiriasi tam tikrose rasėse ar etninėse grupėse (žr. "Farmakogenetika"). Remiantis literatūra, duomenys apie Azijos populiaciją yra nepakankami kad galima būtų įvertinti CYP genotipavimo reikšmę klinikiu reiškinių rezultatams.

Acetilsalicilo rūgštis (ASR)

Absorbcija

Iš klopidogrelio ir acetilsalicilo rūgšties derinio absorbuota ASR hidrolizuojama į salicilo rūgštį, kurios didžiausia koncentracija plazmoje susidaro praėjus 1 valandai po dozės išgėrimo, praėjus 1,5-3 valandoms po dozės išgėrimo ASR koncentracija plazmoje iš esmės nebenustatoma.

Pasiskirstymas

ASR mažai jungiasi su plazmos baltymais, jos menamas pasiskirstymo tūris yra mažas (10 l). Jos metabolitas salicilo rūgštis labai susijungia su plazmos baltymais, bet jos junginiais priklauso nuo koncentracijos (netiesinis). Esant mažai koncentracijai (< 100 mikrogramų/ml) maždaug 90 % salicilo rūgšties yra susijungusi su albuminu. Salicilo rūgštis gerai pasiskirsto visuose organizmo audiniuose ir skysčiuose, įskaitant centrinę nervų sistemą, žindytės pieną ir vaisiaus audinius.

Biotransformacija ir eliminacija

ASR esanti klopidogrelio ir acetilsalicilo rūgšties derinyje yra greitai plazmoje hidrolizuojama į salicilo rūgštį, pusinis eliminacijos laikas yra nuo 0,3 iki 0,4 valandos, kai dozė svyruoja nuo 75 iki 100 mg. Salicilo rūgštis iš pradžių kepenyse konjuguojama susidarant salicilurinei rūgščiai, fenolio gliukuronidui, acilgliukuronidui ir keletui kitų mažiau svarbių metabolitų. Salicilo rūgšties, esančios klopidogrelio ir acetilsalicilo rūgšties derinyje, pusinis eliminacijos laikas plazmoje yra maždaug 2 valandos. Salicilato metabolizmas yra prisotinamas, o bendrasis organizmo klirensas, didėjant koncentracijai serume, mažėja dėl riboto kepenų gebėjimo sintetinti tiek salicilurinę rūgštį, tiek fenolio gliukuronidą. Pavartojus toksines dozes (10-20 g), pusinis eliminacijos laikas plazmoje gali pailgėti iki daugiau kaip 20 valandų. Vartojant dideles ASR dozes, salicilo rūgšties pašalinimas atitinka *zero-order* kinetiką (t.y., eliminacijos dydis yra pastovus palyginti su koncentracija plazmoje), o menamas pusinis eliminacijos laikas yra 6 valandos ar daugiau. Nepakitusio vaistinio preparato veikliosios

medžiagos šalinimas per inkstus priklauso nuo šlapimo pH. Kai šlapimo pH tampa didesnis už 6,5, laisvo salicilato inkstų klirensas padidėja nuo < 5 % iki > 80 %. Vartojant ASR terapines dozes, šlapime randama maždaug 10 % jos pašalintos salicilo rūgšties pavidalu, 75 % salicilurinės rūgšties pavidalu, 10 % salicilo rūgšties fenol- ir 5 % acil-gliukuronidų pavidalu.

Įvertinant abiejų sudėtyje esančių veikliųjų medžiagų farmakokinetiką ir metabolizmo savybes, kliniškai reikšminga farmakokinetinė sąveika nėra tikėtina.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Klopidogrelis

Atliekant iiklinikinius tyrimus su žiurkėmis ir babuiniais, dažniausiai pastebėtas poveikis buvo kepenų pokyčiai. Jie pasireiškė nuo mažiausiai 25 kartus didesnių dozių negu žmonių gydymui vartojamą 75 mg paros dozę; kepenų pokyčius sukėlė poveikis vaistą metabolizuojantiems kepenų fermentams. Žmonėms vartojant gydomąją klopidogrelio dozę, jokio poveikio metabolizuojantiems kepenų fermentams nepastebėta.

Duodant žiurkėms ir babuinams labai dideles klopidogrelio dozes, taip pat atsirado skrandžio sutrikimų (gastritas, skrandžio erozijų, vėmimas).

Pelėms duodant klopidogrelio 78 savaites, o žiurkėms – 104 savaites dozėmis iki 77 mg/kg kūno svorio per parą (t.y. mažiausiai 25 kartus didesnėmis negu žmonių vartojama gydomoji 75 mg paros dozė), kancerogeninio poveikio nepastebėta.

Atlikta daug klopidogrelio genotoksiškumo tyrimų *in vitro* ir *in vivo*, tačiau genotoksinio poveikio nenustatyta.

Ištirta, kad klopidogrelis neveikia žiurkių patinų ir patelių vaisingumo, o žiurkėms ir triušiams nesukelia teratogeninio poveikio. Duodant klopidogrelio žindančioms žiurkių patelėms šiek tiek lėtėjo žiurkiukų raida. Specialiais farmakokinetikos tyrimais, atliktais su žymėtoju klopidogreliu, nustatyta, kad nepakitusio vaisto ar jo metabolitų patenka į pieną. Dėl to gali pasireikšti tiesioginis (lengvas toksinis) arba netiesioginis (bloginantis pieno skonį) vaisto poveikis.

Acetilsalicilo rūgštis

Vienkartinės dozės tyrimai parodė, kad išgertos ASR toksinis poveikis yra mažas.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimai parodė, kad mažesnes kaip 200 mg/kg per parą dozes žiurkės toleravo gerai, o šunys pasirodė jautresni už jas, galbūt dėl didesnio šunų jautrumo opas sukeliančiam NVNU poveikiui. Tiriant ASR, jos genotoksinio ar klastogeninio poveikio požymių nerasta. Nors formalių ASR kancerogeniškumo tyrimų neatlikta, nustatyta, kad ji nėra navikų aktyvatorius. Toksinio poveikio reprodukcijai duomenys rodo, kad ASR kai kuriems laboratoriniams gyvūnams turi teratogeninį poveikį.

Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad prostaglandinų sintezės inhibitorių vartojimas didina priešimplantacinį ir poimplantacinį persileidimą ir embriono-vaisiaus žuvimą. Be to, gyvūnams, kurie gavo prostaglandinų sintezės inhibitorių organogenezės laikotarpiu, padidėjo įvairių raidos sutrikimų, įskaitant širdies ir kraujagyslių, dažnis.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis:

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė

Hidroksiopropilceliuliozė 100 cP

Krospovidonas (A tipo)

Stearino rūgštis

Kroskarmeliozės natrio druska

Hidrintas augalinis aliejus
Natrio laurilsulfatas

Plėvelė:

Hipromeliozė 15cP
Polidekstrozė
Titano dioksidas (E171)
Kvinolino geltonasis (E104)
Talkas
Maltodekstrinas
Vidutinės grandinės trigliceridai
Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių.
Po pirmojo buteliuko atidarymo: 30 dienų.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminis+sausiklis-aliuminio lizdinė plokštelė: 14, 28 arba 30 plėvele dengtų tablečių.
Baltos spalvos DTPE buteliukas su sausikliu ir žaliu polipropileno vaikų neatidaru uždoriu: 30 plėvele dengtų tablečių.
Baltos spalvos DTPE daugiasluoksnis buteliukas su sausikliu ir žaliu polipropileno vaikų neatidaru uždoriu: 30 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI (-IAI)

EU/1/14/942/001-005

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta {MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d.}

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg klopidogrelio (vandenilio sulfato pavidalu) ir 100 mg acetilsalicilo rūgšties (ASR).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 117,8 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Tabletės yra šviesiai rožinės arba rožinės spalvos, plėvele dengtos, kapsulės formos. Tabletės ilgis 14 mm, plotis 6,8 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva skirtas aterosklerozės reiškinį profilaktikai suaugusiems pacientams, kurie jau vartoja klopidogrelį ir acetilsalicilo rūgštį (ASR).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva yra fiksuotos dozės sudėtinis vaistinis preparatas, skirtas tęsti gydymą, sergantiems:

- ūminiu koronariu sindromu be ST segmento pakilimo (nestabilia krūtinės angina arba ne Q bangos miokardo infarktu), įskaitant pacientus, kuriems perkutaninės vainikinių arterijų angioplastikos metu įstatytas stentas,
- ūminiu miokardo infarktu su ST segmento pakilimu, vaistais gydomiems pacientams, kuriems tinka trombolizinė terapija.

Daugiau duomenų pateikta 5.1 skyriuje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusiems ir senyviems žmonėms

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg dozė skiriama vieną kartą per parą.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva skiriamas po pradinės klopidogrelio prisotinimo dozės, kai acetilsalicilo rūgštis buvo skiriama atskirai.

- *Pacientams, kenčiantiems nuo ūminio vainikinių kraujagyslių sindromo, nesusijusio su ST segmento pakilimu (nestabili krūtinės angina arba miokardo infarktas be Q bangos): optimali gydymo trukmė formaliai nenustatyta. Klinikiniais tyrimais pagrįsta gydymo trukmė – iki 12 mėnesių, didžiausia nauda nustatyta trečiąjį mėnesį (žr. 5.1 skyrių). Jei klopidogrelio ir acetilsalicilo rūgšties derinio vartojimas yra nutraukiamas, pacientams gali būti naudinga tęsti gydymą vienu antitrombotiniu vaistiniu preparatu.*

- *Pacientams, sergantiems ūminiu miokardo infarktu su ST segmento pakilimu:* gydymą reikia pradėti kaip galima anksčiau atsiradus simptomams ir tęsti ne mažiau kaip keturias savaites. Klopido­grelio/acetilsalicilo rūgšties derinio vartojimo ilgiau kaip keturias savaites nauda tokiems ligoniams netirta (žr. 5.1 skyrių). Jei klopido­grelio ir acetilsalicilo rūgšties derinio vartojimas nutraukiamas, ligoniams gali būti naudinga tęsti gydymą vienu antitrombocitiniu vaistiniu preparatu.

Praleidus dozę:

- praėjus mažiau nei 12 valandų po įprastinės dozės pavartojimo: pacientai turi nedelsiant išgerti dozę, kitą gerti suplanuotu įprastu laiku;
- praėjus daugiau nei 12 valandų: pacientai turi išgerti dozę įprastu nustatytu laiku, nevartoti dvigubos dozės.

Vaikų populiacija

Klopido­grelio ir acetilsalicilo rūgšties saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams, jaunesniems nei 18 metų, nenustatytas. Šiai pacientų grupei klopido­grelio ir acetilsalicilo rūgšties derinio vartoti nerekomenduojama.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, klopido­grelio ir acetilsalicilo rūgšties derinio vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Pacientų, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, gydymo patirties yra nedaug (žr. 4.4 skyrių). Todėl šiems pacientams klopido­grelio/ acetilsalicilo rūgšties derinio reikia skirti atsargiai.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, klopido­grelio ir acetilsalicilo rūgšties derinio vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Pacientų, sergančių vidutinio sunkumo kepenų liga, kuri gali sąlygoti kraujavimo diatezę, gydymo patirties yra nedaug (žr. 4.4 skyrių). Todėl šiems pacientams klopido­grelio ir acetilsalicilo rūgšties derinio reikia vartoti atsargiai.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

4.3 Kontraindikacijos

Kadangi šiame vaistiniame preparate yra dvi veikliosios medžiagos, Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva skirti draudžiama, jeigu yra:

- padidėjęs jautrumas veikliosioms arba bet kuriai 2 arba 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai;
- sunkus kepenų veiklos sutrikimas;
- patologinis kraujavimas, pavyzdžiui, kraujuojanti pepsinė opa arba kraujo išsiliejimas į smegenis.

Be to, dėl sudėtyje esančios ASR šį vaistinį preparatą taip pat draudžiama skirti, jeigu yra:

- Padidėjęs jautrumas nesteroidiniams vaistams nuo uždegimo (NVNU) ir astmos sindromas, rinitas, nosies polipai. Pacientams, kuriems jau yra mastocitozė ir kuriems acetilsalicilo rūgšties vartojimas gali sukelti sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų (įskaitant kraujotakos šoką su paraudimu, hipotenzija, tachikardija ir vėmimu).
- Sunkus inkstų veiklos sutrikimas.
- Trečiasis nėštumo trimestras (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimas ir hematologiniai sutrikimai

Jei gydant atsiranda klinikinų kraujavimo simptomų, reikia nedelsiant nustatyti kraujo ląstelių kiekį ir (arba) atlikti kitus reikiamus tyrimus, nes vaistas kelia kraujavimo pavojų ir sukelia nepageidaujamas hematologines reakcijas (žr. 4.8 skyrių). Sudėtinis antitrombotinis vaistinis preparatas klopidogrelis ir acetilsalicilo rūgšties derinys, turi būti atsargiai vartojamas pacientams, kuriems gali būti padidėjęs kraujavimo pavojus po traumos, operacijos arba dėl kitokios patologinės būklės, taip pat gydomiems NVNU, įskaitant COX-2 inhibitorius, heparinu, glikoproteino IIb/IIIa inhibitoriais, selektyviais serotonininio reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI) arba tromboliziniiais vaistiniais preparatais pacientams. Pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų laiku nustatyti bet kokie kraujavimo požymiai, įskaitant slaptąjį kraujavimą, ypač pirmosiomis gydymo savaitėmis ir (arba) po invazinių širdies tyrimų ar operacijų. Kartu vartoti klopidogrelis ir acetilsalicilo rūgšties derinį ir geriamuosius antikoagulantus nerekomenduojama, nes gali sustiprėti kraujavimas (žr. 4.5 skyrių).

Prieš numatomą operaciją ir prieš pradėdamas vartoti bet kokius naujus vaistinius preparatus, pacientas turi pasakyti gydytojui ir stomatologui, kad vartoja klopidogrelis ir acetilsalicilo rūgšties derinį. Jei pacientą numatoma operuoti, reikia nuspręsti ar nereiktų gydymo sudėtinu antitrombotiniu vaistiniu preparatu pakeisti antitrombotinio vaisto monoterapija. Jei gydymą klopidogrelis/acetilsalicilo rūgšties deriniu reikia laikinai nutraukti, tą reikia padaryti likus 7 dienoms iki operacijos.

Klopidogrelis ir acetilsalicilo rūgšties derinys ilgina kraujavimo laiką, todėl jį turi atsargiai vartoti pacientai, kuriems yra didesnis kraujavimo pavojus (ypač kraujavimo iš virškinimo trakto ir į akis).

Pacientą reikia įspėti, kad, vartojant klopidogrelis ir acetilsalicilo rūgšties derinį, gali ilgiau kraujuoti ir kad jis praneštų gydytojui apie bet kokią neįprastą (pagal vietą arba trukmę) kraujavimą.

Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP)

Pavartoję klopidogrelis, kartais net ir trumpai, labai retai pacientams pasireiškia trombinė trombocitopeninė purpura (TTP). Ji pasireiškia trombocitopenija ir mikroangiopatine hemolizine anemija, susijusia su neurologiniais simptomais, inkstu veiklos sutrikimu arba karščiavimu. TTP, kuri gali baigtis mirtimi, būtina gydyti nedelsiant įskaitant gydymą plazmafereze.

Įgyta hemofilija

Gauta pranešimų apie vartojusiems klopidogrelis pasireiškusių įgytą hemofiliją. Nustačius izoliuoto dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (DATL) pailgėjimą, pasireiškiantį su kraujavimu arba be jo, reikia įvertinti įgytos hemofilijos atsiradimo galimybę. Pacientai, kuriems yra diagnozuota įgyta hemofilija turi būti prižiūrimi ir gydomi specialistų, Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva vartojimą reikia nutraukti.

Neseniai buvusi laikina išeminė ataka arba insultas

Nustatyta, kad pacientams, kuriems neseniai buvo laikina išeminė ataka arba insultas ir kuriems yra didelis grįžtamųjų išeminių reiškinių pavojus, ASR ir klopidogrelis derinys padidina stiprų kraujavimą. Todėl toks gydymo papildymas turi būti daromas labai atsargiai, išskyrus klinikines situacijas, kuriose šio derinio nauda yra įrodyta.

Cytochromas P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: pacientai, kurių CYP2C19 metabolizmas yra menkas, vartojant klopidogrelį rekomenduojamomis dozėmis, aktyvaus klopidogrelis metabolito susidaro mažiau ir jo poveikis trombocitų funkcijai būna silpnesnis. Tyrimų pagalba galima nustatyti paciento CYP2C19 genotipą.

Kadangi CYP2C19 iš dalies verčia klopidogrelį jo veikliu metabolitu, tikėtina, kad šio fermento aktyvumą slopinančių vaistinių preparatų vartojimas gali sumažinti veiklaus klopidogrelis metabolito koncentraciją. Klinikinė šios sąveikos reikšmė nežinoma. Atsargumo dėlei neturėtų būti skatinama kartu vartoti stiprių ir vidutinio stiprumo CYP2C19 inhibitorių (CYP2C19 inhibitorių sąrašą žr. 4.5 skyriuje, taip pat žr. 5.2 skyrių).

Kryžminės reakcijos tarp tienopiridinų

Būtina įvertinti, ar pacientui praityje nepasireiškė padidėjusio jautrumo tienopiridinams (pvz., klopidoireliui, tiklopidinui, prazugreliui) reakcijų, kadangi gauta duomenų apie kryžmines reakcijas vartojant tienopiridinų (žr. 4.8 skyrių). Tienopiridinai gali sukelti lengvų ir sunkių alerginių reakcijų, pvz., išbėrimą, angioneurozinę edemą, ar hematologinių kryžminių reakcijų, tokių kaip trombocitopenija ir neutropenija. Jei pacientui jau buvo atsiradusi alerginė ir (arba) hematologinė reakcija į vieną tienopiridiną, tokios pačios ar kitokios reakcijos į kitokį tienopiridiną atsiradimo rizika gali būti didesnė. Pacientus, kuriems jau buvo pasireiškusi alergija tienopiridinams, rekomenduojama stebėti, ar neatsiranda padidėjusio jautrumo požymių.

Dėl sudėtyje esančios ASR reikia skirti atsargiai:

- pacientams, kuriems yra buvę astmos ar alerginių sutrikimų, nes jiems yra didesnis padidėjusio jautrumo reakcijų pavojus;
- podagra sergantiems pacientams, nes mažos ASR dozės didina uratų koncentracijas; vaikams iki 18 metų, dėl galimo ASR ryšio su Reye sindromu. Reye sindromas yra labai reta liga, kuri gali būti mirtina.

Virškinimo traktas

Klopidoirelio ir acetilsalicilo rūgšties derinio reikia vartoti atsargiai pacientams, kuriems yra buvę pepsinių opų, kraujavimas iš skrandžio ar dvylikapirštės žarnos ar lengvų viršutinės virškinimo trakto dalies simptomų, nes tai gali būti dėl skrandžio išopėjimo, kuris gali sąlygoti kraujavimą. Gali pasireikšti nepageidaujamas poveikis virškinimo traktui, tarp jų skrandžio skausmas, rėmuo, pykinimas, vėmimas ir kraujavimas iš virškinimo trakto. Nors lengvi VT dalies simptomai, tokie kaip dispepsija, yra dažni ir gali pasireikšti gydant bet kuriuo metu, gydytojai visada turi būti budrūs dėl VT išopėjimo ir kraujavimo požymių atsiradimo, net ir tuo atveju, jei anksčiau virškinimo trakto simptomų nebuvo. Pacientams reikia pasakyti apie nepageidaujamo poveikio virškinimo traktui požymius ir simptomus ir kaip elgtis, jeigu jie pasireikštų (žr. 4.8 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Clopidoirel/Acetylsalicylic acid Teva sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Geriamieji antikoagulantai

Kartu vartoti klopidoirelio ir acetilsalicilo rūgšties derinio ir geriamuosius antikoaguliantus nerekomenduojama, nes gali sustiprėti kraujavimas (žr. 4.4 skyrių). Nors pacientams, ilgai gydomiems varfarinu, klopidoirelio vartojimas 75 mg per parą nepakeitė S-varfarino farmakokinetikos arba Tarptautinio Normalizuoto Santykio (angl. INR), tačiau klopidoirelio vartojimas kartu su varfarinu padidina kraujavimo riziką dėl savarankiškų poveikių hemostazei.

Glikoproteino IIb/IIIa inhibitoriai

Ligoniams, gydomiems glikoproteino IIb/IIIa inhibitoriais, klopidoirelio/acetilsalicilo rūgšties derinį reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Heparinas

Atliekant klinikinį tyrimą su sveikais tiriamaisiais, dėl klopidoirelio vartojimo heparino dozės mažinti nereikėjo, klopidoirelis nekeitė heparino poveikio kraujo krešumui. Kartu vartojamas heparinas klopidoirelio slopinamojo poveikio trombocitų agregacijai nekeitė. Klopidoirelio ir acetilsalicilo rūgšties derinio ir heparino farmakodinaminė sąveika, didinanti kraujavimo pavojų, galima, todėl juos kartu vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Tromboliziniai vaistiniai preparatai

Kartu vartojamų klopidoirelio, specifiskai fibriną veikiančių arba kitokių fibriną neveikiančių trombolizinių vaistinių preparatų ir heparino grupės preparatų saugumas vertintas atliekant miokardo infarkto išiktų pacientų tyrimą. Kliniskai reikšmingo kraujavimo atsiradimo dažnumas buvo panašus į nustatytą kartu vartojant trombolizinių vaistinių preparatų ar heparino ir acetilsalicilo rūgšties (žr. 4.8

skyrių). Klopido­grelio ir acetilsalicilo rūgšties derinio vartojimo su kitais trombolizini­ais vaistini­ais preparatais saugumas formaliai nenu­statytas, todėl juos kartu vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU)

Klinikinio tyrimo metu sveikiems savanoriams, kartu vartojusiems klopido­gre­lį ir naprokseną, stiprėjo slaptasis kraujavimas iš virškinimo trakto. Dėl to NVNU, įskaitant COX-2 inhibitorius, kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Eksperimentiniai duomenys rodo, kad vartojant kartu ibuprofenas gali slopinti mažų aspirino dozių poveikį trombocitų agregacijai. Tačiau, šių duomenų trūkumai ir neužtikrintumas dėl *ex vivo* duomenų pritaikomumo klini­kinei situacijai reiškia, kad tvirtų išvadų apie pastovų ibuprofeno vartojimą daryti negalima, ir, manoma, kad atsitiktinis ibuprofeno pavartojimas jokio kliniškai reikšmingo poveikio nesukels (žr. 5.1 skyrių).

SSRI

Kadangi SSRI turi įtakos trombocitų aktyvumui ir didina kraujavimo riziką, todėl klopido­gre­lį vartoti kartu su SSRI reikia atsargiai.

Kiti vaistiniai preparatai ir klopido­grelis

Kadangi iš dalies CYP2C19 verčia klopido­gre­lį jo veikliu metabolitu, tikėtina, kad šio fermento aktyvumą slopinančių vaistinių preparatų vartojimas gali sumažinti veiklaus klopido­grelio metabolito koncentraciją. Klini­kinė šios sąveikos reikšmė nežinoma. Atsargumo dėlei stiprių ar vidutinio stiprumo CYP2C19 inhibitorių kartu vartoti neturėtų būti skatinama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

CYP2C19 slopinantys vaistiniai preparatai yra omeprazolas ir ezomeprazolas, fluvoksaminas, fluoksetinas, moklobemidas, vorikonazolas, flukonazolas, tiklopidinas, ciprofloksacinas, cimetidinas, karbamazepinas, okskarbazepinas ir chloramfenikolis.

Protonų siurblio inhibitoriai (PSI)

Vartojant omeprazolą 80 mg kartą per parą kartu su klopido­greliu tuo pačiu metu arba su 12 valandų pertrauka tarp šių dviejų vaistų vartojimo, sumažėja aktyvaus klopido­grelio metabolito ekspozicija 45% (vartojant įsotinimo dozę) ir 40% (vartojant palaikomąją dozę). Tai buvo susiję su trombocitų agregacijos slopinimo sumažėjimu 39% (vartojant įsotinimo dozę) ir 21% (vartojant palaikomąją dozę). Tikėtina, kad ezomeprazolas su klopido­greliu sąveikauja panašiai.

Stebėjimo ir klini­kini­ų tyrimų metu gauti prieštarin­gi duomenys dėl šios farmakokinetinės (FK) ir farmakodinaminės (FD) sąveikos klini­kinės reikšmės pagrindinių širdies ir kraujagyslių reiš­kini­ų atsiradimui. Atsargumo dėlei neturėtų būti skatinama kartu vartoti omeprazolo ar ezomeprazolo (žr. 4.4 skyrių).

Mažiau išreikštas metabolito poveikio sumažėjimas buvo stebėtas vartojant pantoprazolą arba lansoprazolą.

Kai kartu buvo vartojama kartu 80 mg pantoprazolo per parą, aktyvaus metabolito koncentracija plazmoje sumažėjo 20% (vartojant įsotinimo dozę) ir 14% (vartojant palaikomąją dozę). Tai buvo susiję su trombocitų agregacijos slopinimo sumažėjimu atitinkamai 15% ir 11%. Šie tyrimai rodo, kad klopido­gre­lį su pantoprazolu vartoti galima.

Nėra įrodymų, kad kiti skrandžio sulčių rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai, tokie kaip H2 blokatoriai (išskyrus cimetidiną, kuris yra CYP2C19 inhibitorius) arba antacidiniai preparatai veikia klopido­grelio antitrombocitinį aktyvumą.

Kiti vaistiniai preparatai

Klopido­grelio ir kitų vaistinių preparatų galimai farmakodinaminei ir farmakokinetinei (FK) sąveikai nustatyti atlikta keletas kitų klini­kini­ų tyrimų. Vartojant klopido­gre­lį su atenololiu, nifedipinu arba abiem šiais vaistini­ais preparatais kartu, kliniškai svarbios farmakodinaminės sąveikos nepastebėta.

Klopidogrelis farmakodinaminiam aktyvumui taip pat nedarė reikšmingos įtakos kartu su juo vartojamas fenobarbitalis ar estrogenai.

Klopidogrelis nekeitė kartu vartojamo digoksino ar teofilino farmakokinetikos. Antacidiniai vaistai nekeitė klopidogrelis absorbcijos.

CAPRIE klinikinio tyrimo rezultatai parodė, kad kartu su klopidogrelis vartoti fenitoiną ir tolbutamidą, kurie metabolizuojami CYP2C9, yra saugu.

Acetilsalicilo rūgšties deriniai su kitais vaistiniais preparatais

Buvo pastebėta ASR sąveika su žemiau pateiktais vaistiniais preparatais.

Urikozuriniai (benzbromaronas, probenecidas, sulfpirazonas) vaistiniai preparatai

Kartu su jais ASR reikia skirti atsargiai, nes ASR dėl konkurencinio šlapimo rūgšties šalinimo gali slopinti urikozurinių vaistinių preparatų poveikį.

Metotreksatas

Dėl sudėtyje esančios ASR didesnėmis kaip 20 mg per savaitę dozėmis kartu su klopidogrelis/acetilsalicilo rūgšties deriniu metotreksatą reikia skirti atsargiai, nes jis gali slopinti metotreksato inkstų klirensą, ir dėl to galėtų sąlygoti toksinį poveikį kaulų čiulpsams.

Kitokia sąveika su ASR

Taip pat pranešama apie didesnių ASR dozių (turinčių priešuždegiminį poveikį) sąveiką su šiais vaistiniais preparatais: angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais, acetazolamidu, traukulius slopinančiais vaistiniais preparatais (fenitoinu ir valpro rūgštimi), beta adrenoblokatoriais, diuretikais ir geriamaisiais hipoglikeminiais vaistiniais preparatais.

Kitokia sąveika su klopidogrelis ir ASR

Daugiau kaip 30 000 pacientų, dalyvavusių klopidogrelis ir ASR derinio klinikiniuose tyrimuose, kurie vartojo 325 mg ar mažesnę palaikomąją ASR dozę ir papildomai dar gavo įvairių vaistinių preparatų, tarp jų ir diuretikų, beta adrenoblokatorių, AKF inhibitorių, kalcio antagonistų, cholesterolio kiekį mažinančių vaistinių preparatų, širdies vainikines kraujagysles plečiančiųjų, vaistų cukriniam diabetui gydyti (įskaitant insuliną), vaistinių preparatų nuo epilepsijos, GPIIb/IIIa antagonistų, tačiau kliniškai reikšmingos nepageidaujamos sąveikos įrodymų negauta.

Išskyrus aukščiau pateiktą specifinę informaciją apie vaistinių preparatų sąveiką, klopidogrelis ir acetilsalicilo rūgšties derinio ir kai kurių kitų dažniausiai skiriamų aterotrombozinėmis ligomis sergantiems pacientams vaistinių preparatų sąveikos tyrimų neatlikta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie klopidogrelis ir acetilsalicilo rūgšties derinio vartojimą nėštumo metu nėra. Klopidogrelis ir acetilsalicilo rūgšties derinio nėštumo pirmųjų dviejų trimestrų laikotarpiu vartoti negalima, nebent klinikinė moters būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti klopidogrelis ir acetilsalicilo rūgšties deriniu.

Kadangi vaistinio preparato sudėtyje yra acetilsalicilo rūgšties, klopidogrelis ir acetilsalicilo rūgšties derinio negalima vartoti trečiąjį nėštumo trimestrą.

Klopidogrelis

Kadangi klinikinių duomenų apie klopidogrelis vartojimą nėštumo metu nėra, atsargumo dėlei nėštumo metu šio vaistinio preparato geriau nevartoti.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono, vaisiaus vystymuisi, palikuonių atsivedimui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių).

ASR

Mažos dozės (mažesnės kaip 100 mg per parą).

Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad 100 mg per parą dozės ribotam vartojimui akušerijoje, reikalaujančiam specialaus stebėjimo, yra saugios.

100 – 500 mg per parą dozės

Klinikinės patirties, vartojant dozes nuo 100 mg per parą iki 500 mg per parą, nepakanka. Todėl rekomendacijos galiojančios 500 mg per parą dozei ir didesnėms, taip pat taikomos ir šiam dozių intervalui.

500 mg per parą ir didesnės dozės

Prostaglandinų sintezės slopinimas gali neigiamai paveikti nėštumą ir (arba) embriono (arba) vaisiaus vystymąsi. Epidemiologinių tyrimų duomenys rodo, kad ankstyvojo nėštumo laikotarpiu, po prostaglandinų sintezės inhibitorių pavartojimo, padidėja persileidimo, širdies raidos ydų ir įgimto pilvo sienos plyšio rizika. Širdies ir kraujagyslių raidos ydų absoliuti rizika padidėjo nuo 1 % iki vidutiniškai 1,5 %. Tikėtina, kad rizika didėja priklausomai nuo dozės ir gydymo trukmės. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad prostaglandinų sintezės inhibitorių vartojimas turėjo toksinį poveikį jų reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Iki 24 amenorėjos savaitės (penkto nėštumo mėnesio) acetilsalicilo rūgštis vartoti nerekomenduojama, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Jei acetilsalicilo rūgštis vartojanti moteris ketinanti pastoti arba vartoja iki 24 amenorėjos savaitės (penkto nėštumo mėnesio), dozė turi būti kaip galima mažesnė ir gydymo trukmė kaip galima trumpesnė.

Nuo šešto nėštumo mėnesio pradžios visi prostaglandinų sintezės inhibitoriai gali sukelti:

- vaisiui:
 - širdies ir plaučių toksinį pažeidimą (su priešlaikiniu arterinio latako užsidarymu ir plautine hipertenzija);
 - inkstų funkcijos sutrikimą, kuris gali progresuoti į inkstų nepakankamumą su oligohidroamnionu;
- nėštumo pabaigoje motinai ir naujagimiui:
 - galimą kraujavimo laiko pailgėjimą, ir antiagregacinį poveikį, kuris gali atsirasti net nuo labai mažų dozių;
 - gimdos susitraukimų slopinimą, dėl kurio vėluoja arba prailgėja gimdymas.

Žindymas

Ar klopidogrelis išsiskiria į žindyvės pieną, nežinoma. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad klopidogrelis išsiskiria į pieną. Acetilsalicilo rūgštis į žindyvės pieną išsiskiria nedideliais kiekiais. Vartojant klopidogrelio ir acetilsalicilo rūgštis derinį žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų, kad klopidogrelio ir acetilsalicilo rūgštis derinys veiktų vaisingumą, nėra. Tyrimų su gyvūnais metu nenustatyta, kad klopidogrelis turėtų įtakos vaisingumui. Nežinoma, ar acetilsalicilo rūgštis turi įtakos vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Klopidogrelio ir acetilsalicilo rūgštis derinys gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių apibendrinimas

Klopidogrelis saugumas buvo vertintas klinikinių tyrimų metu tiriant daugiau nei 42 000 pacientų, iš jų daugiau kaip 30 000 vartojo kartu klopidogrelį ir ASR; daugiau nei 9 000 pacientų gydėsi 1 metus ar ilgiau. Duomenys apie kliniškai svarbias CAPRIE (šiuose tyrimuose vienas klopidogrelis lygintas su ASR), CURE, CLARITY ir COMMIT (šiuose tyrimuose klopidogrelio ir ASR derinys palygintas su viena ASR) klinikinių tyrimų metu pastebėtą nepageidaujamą poveikį aptarti toliau. Apibendrinus CAPRIE tyrimo duomenis, klopidogrelio 75 mg dozės per parą poveikis buvo panašus į 325 mg ASR dozės poveikį ir nepriklausė nuo amžiaus, lyties ar rasės.

Papildomai klinikinių tyrimų duomenims gauta pranešimų ir apie spontanines nepageidaujamas reakcijas.

Kraujavimas yra dažniausia nepageidaujama reakcija pirmąjį gydymo mėnesį, pastebėta tiek klinikinių tyrimų metu, tiek ir vaistiniam preparatui patekus į rinką.

CAPRIE tyrimo duomenimis, bendras kraujavimų dažnumas gydant klopidogreliu arba ASR buvo 9,3 %. Sunkių atvejų dažnumas buvo panašus tiek gydant klopidogreliu, tiek ASR.

CURE tyrimo duomenimis, per pirmąsias 7 dienas po vainikinių arterijų šuntavimo operacijų stiprių kraujavimų vartojusiems klopidogrelio ir ASR derinį pasitaikė nedažniau, kai gydymas buvo nutrauktas daugiau kaip prieš 5 dienas iki operacijos. Kai 5 dienas iki šuntavimo operacijos toliau buvo gydoma, gausiai kraujavo 9,6 % klopidogreliu ir ASR deriniu bei 6,3% vien tik ASR gydytu ligonių.

CLARITY klinikinio tyrimo metu tiriamųjų, vartojusių klopidogrelį ir ASR, grupėje bet koks kraujavimas buvo nustatytas dažniau negu tik ASR vartojusių grupėje. Stipraus kraujavimo dažnumas šiose grupėse buvo panašus. Tai atitiko ir pacientų pogrupiuose, į kuriuos jie buvo suskirstyti pagal charakteristikų tyrimo pradžios duomenis, arba pagal fibrinolizinį gydymą ar gydymą heparinu.

COMMIT klinikiniame tyrime stipraus kraujavimo ne į smegenis ir kraujavimo į smegenis bendras dažnumas buvo mažas ir panašus abiejose grupėse.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašo lentelė

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant klopidogrelį vieną, acetilsalicilo rūgštį vieną* arba klopidogrelio/acetilsalicilo rūgšties derinį klinikinių tyrimų metu arba pastebėtos vaistui esant rinkoje, pateiktos toliau lentelėje. Jų dažnis vertintas taip: dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$) arba dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemų klasė	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti, dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija	Neutropenija, įskaitant sunkią neutropeniją	Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP) (žr. 4.4 skyrių), aplazinė anemija, pancitopenija, agranulocitozė, sunki trombocitopenija, granulocitopenija, anemija, įgyta hemofilija A
Imuninės sistemos sutrikimai				Anafilaksinis šokas*, seruminė liga, anafilaktoidinės reakcijos, alerginių simptomų pasunkėjimas maistiniams alergenams*, kryžminės padidėjusio jautrumo vaistiniam preparatui reakcijos vartojant tienopiridinus (pvz., tiklopidiną, prazugrelį) (žr. 4.4 skyrių)*
Metabolizmo				Hipoglikemija*, podagra*

ir mitybos sutrikimai				(žr. 4.4 skyrių)
Psichikos sutrikimai				Haliucinacijos, sumišimas
Nervų sistemos sutrikimai		Kraujavimas į kaukolės ertmę (kai kurie atvejai buvo mirtini), galvos skausmas, parestezijos, galvos svaigimas		Skonio jutimo sutrikimai
Akių sutrikimai		Akių kraujavimas (junginėje, akyje, tinklainėje)		
Ausų ir labirintų sutrikimai			Galvos sukimasis	Klausos praradimas* ar spengimas ausyse*
Kraujagyslių sutrikimai	Hematoma			Sunkus kraujavimas, kraujavimas iš operacinės žaizdos, vaskulitas, hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kraujavimas iš nosies			Kraujavimas iš kvėpavimo takų (kraujas skrepliuose, kraujavimas plaučiuose), bronchospazmas, intersticinis pneumonitas, nekardiogeninė plaučių edema, jei vaistinio preparato vartojama ilgai ir atsiranda ASR sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų*, eozinofilinė pneumonija
Virškinimo trakto sutrikimai	Kraujavimas iš virškinimo trakto, viduriavimas, pilvo skausmas, dispepsija	Skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opa, gastritas, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, vidurių pūtimas	Kraujavimas retroperitoniniame tarpe	Kraujavimas virškinimo trakte ir retroperitoniniame tarpe, kai kuriais atvejais pasibaigęs mirtimi, pankreatitas, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opos ir (arba) opų perforacija*, kolitas (įskaitant opinį arba limfocitinį kolitą), viršutinės virškinimo trakto dalies simptomai* - skrandžio skausmas (žr. 4.4 skyrių), stomatitas. Viršutinės virškinimo trakto dalies sutrikimai (ezofagitas, stemplės išopėjimas, perforacija, erozinis gastritas, erozinis dvylikapirštės žarnos uždegimas, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opos arba perforacija)*; apatinės virškinimo trakto dalies

				<p>sutrikimai (plonosios [tuščiosios ir klubinės] ir storosios [gaubtinės ir tiesiosios] žarnos išopėjimas, kolitas ir žarnyno perforacija)*, viršutinės virškinimo trakto dalies simptomai* - tokie kaip skrandžio skausmas (žr. 4.4 skyrių); šios su ASR susijusios virškinimo trakto reakcijos gali būti susijusios arba nesusijusios su kraujavimu, jų gali atsirasti vartojant bet kokią ASR dozę, pacientams perspėjamųjų simptomų gali būti arba nebūti, sunkių virškinimo trakto reiškinių anksčiau gali būti buvę arba nebuvę*. Kolitas (įskaitant opinį ar limfocitinį kolitą)</p>
<p>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</p>				<p>Ūminis kepenų nepakankamumas, kepenų pažeidimas, daugiausia hepatoceliulinis*, hepatitas, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas*, nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai</p>
<p>Odos ir poodinio audiniosutrikimai</p>	<p>Kraujosruvos</p>	<p>Bėrimas, niežulys, kraujavimas odoje (purpura)</p>		<p>Pūslinis dermatitas (toksinė epidermio nekrolizė, <i>Stevens Johnson</i> sindromas, daugiaformė eritema), angioneurozinė edema, vaistinių preparatų sukeltas padidėjusio jautrumo sindromas, vaistinių preparatų sukeltas išbėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl.: <i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS</i>), eritematozinis ar eksfoliacinis išbėrimas, dilgėlinė, egzema, paprastoji kerpligė.</p>
<p>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</p>				<p>Kraujavimas į skeletą ar raumenis (hemartrozė), artritas, sąnarių skausmas, raumenų skausmas</p>
<p>Inkstų ir šlapimo takų</p>		<p>Hematurija</p>		<p>Ūminis inkstų nepakankamumas (ypač</p>

sutrikimai				esant inkstų funkcijos sutrikimui, širdies dekomensacijai, nefritiniam sindromui arba kartu vartojant diuretikus)*, glomerulonefritas, padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Kraujavimas dūrio vietoje			Karščiavimas
Tyrimai		Pailgėjęs kraujavimo laikas, sumažėjęs neutrofilų, trombocitų skaičius		

* Atitinka paskelbtą informaciją apie ASR, kurios dažnis nežinomas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Apie klopido grelio ir acetilsalicilo rūgšties derinio perdozavimą informacijos nėra.

Klopido grelis

Pavartojus per didelę klopido grelio dozę, gali pailgėti kraujavimo laikas ir dėl to prasidėti kraujavimo komplikacijos. Pastebėjus kraujavimą reikia pradėti tinkamą gydymą.

Klopido grelio farmakologinio priešnuodžio nėra. Jei reikia nedelsiant koreguoti pailgėjusį kraujavimo laiką, klopido grelio poveikį gali pašalinti trombocitų perpylimas.

Acetilsalicilo rūgštis

Perdozavimas pasireiškia su vidutine intoksikacija susijusiais simptomais: svaigulys, galvos skausmas, spengimas ausyse, sumišimas ir virškinimo trakto simptomai (pykinimas, vėmimas ir skrandžio skausmas).

Esant sunkiai intoksikacijai, atsiranda sunkūs rūgščių-šarmų pusiausvyros sutrikimai. Atsiradusi hiperventiliacija sukelia kvėpuojamąją alkalozę. Dėl kvėpavimo centro slopinimo pasireiškia kvėpuojamoji acidozė. Metabolinė acidozė atsiranda taip pat dėl salicilatų. Atsižvelgiant į tai, kad vaikų, kūdikių ir pradedančių vaikščioti kūdikimptomai dažniausiai pastebimi jau esant vėlyvai intoksikacijos stadijai, jiems jau būna pasireiškusi acidozė.

Taip pat gali pasireikšti šie simptomai: karščiavimas ir prakaitavimas, sukeliantys dehidraciją, neramumas, traukuliai, haliucinacijos ir hipoglikemija. Nervų sistemos slopinimas gali sukelti komą, širdies ir kraujagyslių sistemos kolapsą ir kvėpavimo sustojimą. ASR mirtina dozė yra 25–30 g. Salicilatų koncentracija kraujo plazmoje virš 300 mg/l (1,67 mmol/l) rodo intoksikaciją. Ūminio ar lėtinio ASR perdozavimo atveju gali atsirasti nekardiogeninės kilmės plaučių edema (žr. 4.8 skyrių).

Pavartojus toksišnę dozę, pacientą būtina hospitalizuoti. Esant vidutinei intoksikacijai, reikia stengtis sukelti vėmimą. Jei nepavyksta to padaryti, reikia praplauti skrandį. Tada galima duoti aktyvintos anglies (adsorbentas) ir natrio sulfato (vidurius paleidžiantis). Tinka šarminti šlapimą (vartojant 250 mmol natrio hidrokarbonato 3 valandas) visą laiką stebint šlapimo pH. Esant sunkiai intoksikacijai reikalinga hemodializė. Kitas gydymas taikomas pagal intoksikacijos simptomus.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: trombocitų agregacijos inhibitoriai, išskyrus hepariną.
ATC kodas: B01AC30.

Veikimo mechanizmas

Klopidogrelis yra vaisto pirmtakas, kurio vienas iš metabolitų slopina trombocitų agregaciją. Klopidogrelis veikiant CYP450 fermentui virsta veikliu jo metabolitu, slopinančiu trombocitų agregaciją. Klopidogrelio aktyvus metabolitas pasirinktinai slopina adenezindifosfato (ADP) jungimąsi prie trombocitų P2Y₁₂ receptorių, ADP negali aktyvinti GPIIb/IIIa komplekso, dėl to slopinama trombocitų agregacija. Dėl negrįžtamo jungimosi paveikti trombocitai pakinta visai jų gyvavimo trukmei (apytiksliai 7–10 parų), trombocitų veikla sunormalėja tik pasigaminus naujiems trombocitams. Klopidogrelis, blokuodamas trombocitų aktyvinimą atsipalaidavusiu ADP, taip pat slopina ir kitų agonistų sukeltą trombocitų agregaciją.

Kadangi veiklus klopidogrelis metabolitas susidaro veikiant fermentui CYP450, kuris yra polimorfinis arba gali būti slopinamas kitų vaistinių preparatų, todėl ne visiems pacientams trombocitų agregacija gali būti tinkamai slopinama.

Farmakodinaminis poveikis

Kartotinės 75 mg klopidogrelis paros dozės žymiai slopina ADP sukeltą trombocitų agregaciją jau pirmąją parą, šis poveikis stiprėja ir nusistovi tarp 3 ir 7 dienos. Nusistovėjus koncentracijai, 75 mg paros dozė nuslopina agregaciją vidutiniškai 40–60 %. Nutraukus gydymą per 5 dienas trombocitų agregacija ir kraujavimo laikas dažniausiai palaipsniui grįžta į pradinį lygį.

Acetilsalicilo rūgštis trombocitų agregaciją mažina negrįžtamai slopindama prostaglandinų ciklooksigenazę ir taip slopindama tromboksano A₂, trombocitų agregacijos induktoriaus ir vazokonstriktoriaus, susidarymą. Šis poveikis išlieka visą trombocito gyvavimo laiką.

Ekspirementiniai duomenys rodo, kad ibuprofeną vartojant kartu su mažomis aspirino dozėmis, ibuprofenas gali slopinti aspirino poveikį trombocitų agregacijai. Vieno tyrimo metu nustatyta, kad, pavartojus vienkartinę 400 mg ibuprofeno dozę 8 valandas prieš arba 30 minučių po greito atpalaidavimo formos aspirino pavartojimo (81 mg), sumažėjo acetilsalicilo rūgšties poveikis tromboksano susidarymui arba trombocitų agregacijai. Tačiau, šių duomenų ribotumas ir neuztikrintumas dėl *ex vivo* duomenų pritaikomumo klinicinei situacijai reiškia, kad negalima daryti tvirtų išvadų apie pastovų ibuprofeno vartojimą ir manoma, kad atsitiktinis ibuprofeno pavartojimas jokio kliniškai reikšmingo poveikio nesukels.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klopidogrelis derinio su acetilsalicilo rūgštimi saugumas ir veiksmingumas buvo vertintas trijų dvigubai aklų klinikinių tyrimų metu, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 61 900 pacientų: CURE, CLARITY ir COMMIT tyrimai, kuriais palyginti klopidogrelis ir ASR derinys su viena ASR, abiem atvejais kartu skiriant ir kitą standartinį gydymą.

CURE tyrime dalyvavo 12 562 pacientai, kuriems nustatytas nesujęs su ST segmento pakilimu ūminis vainikinių arterijų sindromas (nestabili krūtinės angina arba miokardo infarktas be Q bangos) ir nuo paskutinio krūtinės skausmo priepuolio ar išemijos simptomų pradžios nebuvo praėjusios 24 valandos. Atrinkti pacientai, kuriems turėjo būti arba EKG pokyčių, rodančių naują išemiją, arba bent dukart padidėjęs, palyginti su viršutine normos riba, širdies fermentų ar troponino I arba T kiekis. Atsitiktiniu būdu atrinkti pacientai buvo gydomi klopidogreliu (įsotinimo 300 mg doze, paskui po 75 mg per parą) ir ASR (75–325 mg vieną kartą per parą, 6 259 pacientai) arba tik ASR (6 303 pacientai) (75–325 mg vieną kartą per parą) kartu su kitais įprastiniais vaistiniais preparatais. Gydomo trukmė – iki vienerių metų. CURE tyrimo metu 823 pacientai (6,6 %) taip pat buvo gydomi GPIIb/IIIa receptorių antagonistais. Heparinai gydyti daugiau kaip 90 % pacientų; šis gydymas heparinu santykinio kraujavimų dažnumo, būdingo tiek klopidogrelio ir ASR deriniui, tiek ir tik ASR gydytų pacientų grupėms, reikšmingai nekeitė.

Klopidogrelio ir ASR deriniu gydytų pacientų, kuriems nustatyta pagrindinė vertinamoji baigtis (kardiovaskulinė (KV) mirtis, miokardo infarktas (MI) arba insultas), buvo 582 (9,3 %), o ASR gydytų pacientų – 719 (11,4 %). Santykinė rizika (SR) klopidogrelio ir ASR deriniu gydytiems pacientams sumažėjo 20 % (95 % PI 10–28 %, $p = 0,00009$) [santykinė rizika sumažėjo 17 %, kai pacientai buvo gydomi konservatyviai, 29% – kai buvo atliekama perkutaniinė transluminalinė vainikinė angioplastika (angl.: *percutaneous transluminal coronary angioplasty*; *PTCA*) su stentu ar be jo, ir 10% – kai buvo atliekama vainikinių arterijų šuntavimo operacija (angl.: *coronary artery bypass graft*; *CABG*). Per 0–1, 1–3, 3–6, 6–9 ir 9–12 tyrimo mėnesius naujų širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinų (pagrindinės vertinamosios baigties) buvo išvengta, tai yra santykinė rizika sumažėjo atitinkamai 22 % (PI: 8,6–33,4), 32 % (PI: 12,8–46,4), 4 % (PI: -26,9–26,7), 6 % (PI: -33,5–34,3) ir 14 % (PI: -31,6–44,2). Taigi, po 3 mėnesių gydymo klopidogreliu ir ASR pageidaujami pokyčiai toliau nedidėjo, o kraujavimų pavojus išliko (žr. 4.4 skyrių).

CURE tyrimo duomenimis, klopidogrelio vartojimas sumažino poreikį gydyti trombolizininiais vaistais (SR sumažėjimas = 43,3 %, PI: 24,3–57,5 %) ir GPIIb/IIIa inhibitoriais (SR sumažėjimas = 18,2 %, PI: 6,5–28,3 %).

Pacientų, kuriems nustatyta kompleksinė pagrindinė vertinamoji baigtis (KV mirtis, MI, insultas arba gydymui atspari išemija), klopidogrelio ir ASR deriniu gydytų grupėje buvo 1 035 (16,5 %), o ASR gydytų grupėje – 1 187 (18,8 %); santykinė rizika klopidogrelio ir ASR deriniu gydytiems pacientams sumažėjo 14 % (95 % PI 6–21 %, $p = 0,0005$). Ši nauda daugiausia priklausė nuo statistiškai reikšmingo MI atvejų sumažėjimo [287 atvejai (4,6 %) klopidogrelio ir ASR deriniu gydytų pacientų grupėje ir 363 atvejai (5,8 %) ASR gydytų pacientų grupėje]. Įtakos pakartotinės hospitalizacijos dėl nestabilios krūtinės anginos dažnumui nepastebėta.

Rezultatai, nustatyti pacientų grupėse, kurios pasižymėjo skirtingais požymiais (pvz., nestabilia krūtinės angina arba MI be Q bangos, maža ar didelė rizika, cukrinio diabeto pasireiškimu, revaskuliarizacijos poreikiu, amžiumi, lytimi ir kitais), atitiko pagrindinės analizės rezultatus. 2172 pacientų (17% visų CURE tyrime dalyvavusių), kuriems buvo įstatytas stentas (Stent-CURE), duomenų post-hoc analizė parodė, kad klopidogreliu gydytiems pacientams pasireiškė reikšmingas santykinis rizikos sumažėjimas (SRS), palyginti su placebo vartojusiais pacientais: 26,2 %, vertinant pagrindinę baigtį (mirtį nuo širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų, MI, insultą), bei 23,9 %, vertinant antrinę baigtį (mirtį nuo širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų, MI, insultą ar į gydymą nereaguojančią išemiją). Be to, minėtiems pacientams nekilo jokių ypatingų problemų dėl klopidogrelio saugumo. Duomenys, gauti analizuojant šio pogrupio pacientus, atitiko bendrus tyrimo rezultatus.

Klopidogrelio saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems ūminiu MI su ST segmento pakilimu, buvo vertintas 2 atsitiktinės atrankos, placebo kontroliuotose, dvigubai akluose klinikiniuose tyrimuose CLARITY ir COMMIT.

Į CLARITY tyrimą buvo įtrauktas 3491 pacientas, kuriam nuo MI su ST pakilimu pradžios buvo praėję ne daugiau kaip 12 valandų ir kuriems buvo planuojama skirti gydymą trombolize. Pacientai vartojo klopidogrelį (300 mg prisotinimo dozė, po to 75 mg dozė vieną kartą per parą, $n = 1 752$) ir ASR arba tik ASR ($n = 1 739$, 150-325 mg prisotinimo dozė, po to 75-162 mg dozė per parą),

fibrinolizinį vaistinių preparatų ir, kai tiko, hepariną. Pacientai buvo stebimi 30 dienų. Pirminis tyrimo tikslas (pagrindinė vertinamoji baigtis) buvo arba angiogramoje prieš išmetimą matomas infarktas sukėlusios užsikimšusios arterijos vaizdas, arba mirties, arba prieš vainikinių arterijų angiografiją pasikartojusio MI atvejis. Pacientams, kurie nepatyrė angiografijos, pirminis tyrimo tikslas buvo mirtis arba iki aštuntosios dienos, arba iki išrašymo iš ligoninės pasikartojęs MI. 19,7% pacientų populiacijos buvo moterys, 29,2% - 65 metų ir vyresni tiriamieji. Iš viso 99,7 % pacientų gydyti fibrinolitikais (fibrinui specifiniais 68,7 %, fibrinui nespecifiniais 31,1 %), 89,5% - heparinu, 78,7% - beta adrenoblokatoriais, 54,7% - AKF inhibitoriais ir 63% - statiniais.

Penkiolikai procentų (15,0 %) pacientų, vartojusių klopido­grelio ir ASR derinį, grupėje ir 21,7% pacientų, vartojusių tik ASR grupėje, buvo nustatytas pirminis tyrimo tikslas (pagrindinė vertinamoji baigtis), o tai rodo 6,7 % absoliutų sumažėjimą ir 36 % persvarą klopido­grelio naudai (95 % PI: 24, 47 %; $p < 0,001$). Daugiausia tai susiję su infarktu sukėlusios užsikimšusios arterijos atvejų sumažėjimu. Ši nauda buvo tokia pat visuose pacientų prespecifiniuose pogrupiuose, tarp jų pagal pacientų amžių ir lytį, infarkto vietą arba vartotos fibrinolizės ar heparino tipą.

Į 2x2 faktorialo modelio klinikinį tyrimą COMMIT buvo įtraukti 45 852 pacientai, kuriems nuo įtariamo MI su jį patvirtinančiais EKG pakitimais (pvz., ST pakilimas, ST nusileidimas ar kairiosios Hiso pluošto šakos blokada) simptomų pradžia buvo praėjusios ne daugiau kaip 24 valandos. Pacientai 28 dienas arba iki išrašymo iš ligoninės vartojo klopido­grelių (75 mg per parą, $n = 22\,961$) ir ASR (162 mg per parą) arba tik ASR (162 mg per parą, $n = 22\,891$). Pirminiai tyrimo tikslai (pagrindinės vertinamosios baigtys) buvo bet kokios priežasties nulemta mirtis ir pirmasis kartotinio infarkto, insulto ar mirties pasireiškimas. 27,8 % tiriamųjų buvo moterys. 53,4% - 60 metų ir vyresni pacientai (26 % - 70 metų ir vyresni), 54,5 % pacientų vartojo fibrinolitikus.

Klopido­grelio ir ASR derinys reikšmingai sumažino bet kokios priežasties nulemtos mirties santykinę riziką 7 % ($p = 0,029$), kartotinio infarkto, insulto ar mirties derinio santykinę riziką 9 % ($p = 0,002$), o tai rodo atitinkamai 0,5 % ir 0,9 % absoliutų sumažėjimą. Ši nauda nepriklauso nuo amžiaus, lyties ar fibrinolizinių vaistinių preparatų vartojimo ir buvo stebima jau po 24 valandų.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atsisakė reikalavimo pateikti tyrimų, atliktų su klopido­grelio/acetilsalicilo rūgšties deriniu, rezultatus visuose vaikų populiacijos pogrupiuose gydant vainikinių kraujagyslių aterosklerozę (daugiau informacijos žr. 4.2 skyrių „Vaikų populiacija“).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Klopido­greelis

Absorbcija

Vieną kartą ir kartotinai geriamas po 75 mg per parą klopido­greelis greitai absorbuojamas. Didžiausia nepakitusio klopido­grelio koncentracija plazmoje (apytiksliai 2,2-2,5 ng/ml išgėrus vienkartinę 75 mg dozę) susidaro maždaug po 45 minučių po pavartojimo. Sprendžiant iš klopido­grelio metabolitų išsiskyrimo su šlapimu, absorbuojasi bent 50 % vaisto.

Pasiskirstymas

Klopido­greelis ir pagrindinis cirkuliuojantysis (neaktyvus) jo metabolitas *in vitro* laikinai jungiasi prie žmogaus plazmos baltymų (atitinkamai 98 % ir 94 %). Tiek esant mažesnei, tiek didesnei vaisto koncentracijai, junginysis *in vitro* neprisotinamas.

Biotransformacija

Klopido­greelis ekstensyviai metabolizuojamas kepenyse. *In vitro* ir *in vivo* klopido­greelis metabolizuojamas dviem pagrindiniais keliais: vienas vyksta veikiant esterazėms - hidrolizė į neaktyvų karboksilo rūgšties darinį (85 % cirkuliuojančių metabolitų), o kitas – veikiant įvairios struktūros citochromams P450. Iš pradžių klopido­greelis verčiamas į tarpinį metabolitą 2-okso­klopido­grelių. Toliau vyksta tarpinio metabolito 2-okso­klopido­grelio metabolizmas ir susidaro veiklusis metabolitas – klopido­grelio tiolio darinys. *In vitro* ši apykaita vyksta dėka CYP3A4,

CYP2C19, CYP1A2 ir CYP2B6 fermentų. Veiklusis tiolio metabolitas, kurį galima išskirti *in vitro*, greitai ir negrįžtamai jungiasi prie trombocitų receptorių ir slopina jų agregaciją.

Po vienkartinės 300 mg klopidogrelio įšotinimo dozės ir 4 dienas vartotos 75 mg palaikomosios dozės, nustatyta, kad aktyvaus metabolito C_{max} yra dvigubai didesnis. C_{max} susidaro vidutiniškai po 30-60 minučių po dozės pavartojimo.

Eliminacija

Žmogui išgėrus 14C žymėtojo klopidogrelio, per 120 valandų maždaug 50 % jo išsiskiria su šlapimu ir apie 46% – su išmatomis. Po vienkartinės išgertos 75 mg dozės, klopidogrelio pusinės eliminacijos laikas yra 6 valandos. Pagrindinio cirkuliuojančiojo metabolito (neveiklaus) pusinės eliminacijos laikas tiek po vienkartinės, tiek po kartotinių dozių yra 8 valandos.

Farmakogenetika

CYP2C19 dalyvauja susidarant tiek veikliajam metabolitui, tiek ir 2-okso-klopidogrelio tarpiniam metabolitui. Remiantis *ex vivo* trombocitų agregacijos bandymo rezultatais, klopidogrelio veiklaus metabolito farmakokinetika ir antitrombocitinis veiksmingumas skiriasi pagal CYP2C19 genotipą.

Dėl CYP2C19*1 alelio metabolizmas yra visiškai normalus, tuo tarpu dėl CYP2C19*2 ir CYP2C19*3 aleliai yra visiškai neveiklūs. CYP2C19*2 ir CYP2C19*3 aleliai sudaro daugumą visų neveiklių alelių europidams (85 %) ir azijiečiams (99 %), kurių metabolizmas būna menkas. Kiti aleliai, įskaitant CYP2C19*4, *5, *6, *7 ir *8, kurie yra susiję su veiklumo (metabolizmo) nebuvimu ar susilpnėjimu, yra retesni. Pacientas su menku metabolizmu turės du netekusius funkcijos alelius, kurie apibūdinti aukščiau.

Paskelbti CYP2C19 genotipų, lemiančių sutrikusį metabolizmą dažniai yra vidutiniškai 2 % europidų, 4 % negridų ir 14 % kinų. Tyrimais galima nustatyti paciento CYP2C19 genotipą.

Kryžminiame tyrime, kuriame dalyvavo 40 sveikų asmenų, 10 asmenų iš kiekvienos iš keturių CYP2C19 metabolizmo grupių (metabolizmas labai aktyvus, aktyvus, vidutiniškas ir blogas) buvo tiriama farmakokinetika ir antitrombocitinis atsakas po to, kai jie 5 dienas vartojo 300 mg pradinę ir po to 75 mg per parą dozes, arba pavartojo 600 mg pradinę ir po to 150 mg per parą dozes (susidarė pusiausvyrinė koncentracija). Esminio aktyvaus metabolito ekspozicijos ir vidutinio trombocitų agregacijos slopinimo (TAS) skirtumo tarp labai aktyvaus, aktyvaus ir vidutiniško metabolizmo grupių nepastebėta. Menkai metabolizuojančiųjų grupėje aktyvaus metabolito ekspozicija sumažėjo 63-71% lyginant su aktyviai metabolizuojančiųjų grupe. Po 300 mg/75 mg dozių vartojimo antitrombocitinis atsakas menkai metabolizuojančiųjų grupėje sumažėjo – vidutinis TAS (5 μ M ADP) buvo 24 % (po 24 valandų) ir 37 % (5 dieną) lyginant su aktyviai metabolizuojančiųjų [TAS 39 % (po 24 valandų) ir 58 % (5 dieną)] ir vidutiniškai metabolizuojančiųjų TAS [37 % (po 24 valandų) ir 60 % (5 dieną)]. Blogai metabolizuojančiųjų grupėje, po 600 mg/150 mg dozių pavartojimo, aktyvaus metabolito ekspozicija buvo didesnė nei 300 mg/75 mg vartojusiųjų grupėje. Be to, TAS buvo 32 % (po 24 valandų) ir 61 % (5 dieną), tai yra didesnis nei blogai metabolizuojančiųjų grupėje, kurie vartojo 300 mg/75 mg dozes ir panašus į kitų CYP2C19 metabolizmo grupių, vartojusių 300 mg/75 mg dozes. Tinkamas dozavimo režimas šiai pacientų populiacijai klinikinės baigties tyrimuose nenustatytas. Remiantis anksčiau minėtais rezultatais ir 6 tyrimų, kurių metu 335 klopidogrelį vartojusiems asmenims buvo pasiekta pusiausvyros koncentracija, meta-analizės duomenimis, nustatyta, kad aktyvaus metabolito poveikis sumažėjo 28 % asmenų, kurių metabolizmas vidutiniškas ir 72 %, kurių metabolizmas yra menkas, o trombocitų agregacijos slopinimas (5 μ M ADP) sumažėjo atitinkamai 5,9 % ir 21,4 % lyginant su tais, kurių metabolizmas yra ekstensyvus.

Prospektyvinių, randomizuotų, kontroliuojamų tyrimų metu, CYP2C19 genotipo įtaka klopidogreliu gydytų pacientų, klinicinei baigčiai, įvertinta nebuvo. Buvo atliktos kelios retrospektyvinės analizės, tačiau siekiant įvertinti šį poveikį tik tiems klopidogreliu gydytiems pacientams, kuriems buvo gauti genotipavimo rezultatai: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) ir ACTIVE-A (n=601), taip pat daugelis paskelbtų kohortinių tyrimų. TRITON-TIMI 38 ir 3 kohortiniuose tyrimuose (Collet, Sibbing, Giusti), bendra pacientų grupė, kurių metabolizmas vidutiniškas ir menkas, nustatyti dažnesni širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai (mirtis, miokardo infarktas ir insultas) arba stentų trombozės lyginant su aktyviai metabolizuojančiais.

CHARISMA ir viename kohortiniame tyrime (Simon) padidėjęs tokių sutrikimų dažnis buvo nustatytas tik menkai metabolizuojančiųjų grupėje lyginant su tais, kurių metabolizmas yra aktyvus.

CURE, CLARITY, ACTIVE-A ir viename kohortiniame tyrime (Trenk) padidėjusio sutrikimų dažnio, priklausančio nuo metabolizmo būklės, nenustatyta.

Nei viena iš šių analizių nebuvo pakankamos apimties, kuri reikalinga norint nustatyti menkai metabolizuojančiųjų baigties skirtumus.

Specialios pacientų grupės

Veiklaus klopidogrelio metabolito farmakokinetika specialiosioms pacientų grupėms nėra žinoma.

Inkstų veiklos sutrikimas

Kartotinai vartojant po 75 mg klopidogrelio per parą pacientams, kai inkstų veikla labai sutrikusi (kreatinino klirensas 5-15 ml/min), ADP sukeltos trombocitų agregacijos slopinimas mažesnis (25 %) negu sveikų žmonių organizme, tačiau kraujavimo laikas pailgėja panašiai kaip ir sveikiems žmonėms, vartojantiems po 75 mg klopidogrelio per parą. Be to, klinikiu požiūriu visi pacientai vaistinių preparatų toleruoja gerai.

Kepenų veiklos sutrikimas

Kartotinai vartojant po 75 mg klopidogrelio per parą 10 dienų, kai kepenų veikla labai sutrikusi, ADP sukeltas trombocitų agregacijos slopinimas yra panašus kaip ir sveikiems žmonėms. Vidutinis kraujavimo laiko pailgėjimas taip pat buvo panašus abiejose grupėse.

Rasė

CYP2C19 koduojančio alelio paplitimas, lemiantis vidutiniškai arba visiškai sutrikusį CYP2C19 fermento metabolizmą, skiriasi tam tikrose rasėse ar etninėse grupėse (žr. "Farmakogenetika"). Remiantis literatūra, duomenys apie Azijos populiaciją yra nepakankami kad galima būtų įvertinti CYP genotipavimo reikšmę klinikiu reiškinių rezultatams.

Acetilsalicilo rūgštis (ASR)

Absorbcija

Iš klopidogrelio ir acetilsalicilo rūgšties derinio absorbuota ASR hidrolizuojama į salicilo rūgštį, kurios didžiausia koncentracija plazmoje susidaro praėjus 1 valandai po dozės išgėrimo, praėjus 1,5-3 valandoms po dozės išgėrimo ASR koncentracija plazmoje iš esmės nebenustatoma.

Pasiskirstymas

ASR mažai jungiasi su plazmos baltymais, jos menamas pasiskirstymo tūris yra mažas (10 l). Jos metabolitas salicilo rūgštis labai susijungia su plazmos baltymais, bet jos jungimasis priklauso nuo koncentracijos (netiesinis). Esant mažai koncentracijai (< 100 mikrogramų/ml) maždaug 90 % salicilo rūgšties yra susijungusi su albuminu. Salicilo rūgštis gerai pasiskirsto visuose organizmo audiniuose ir skysčiuose, įskaitant centrinę nervų sistemą, žindytės pieną ir vaisiaus audinius.

Biotransformacija ir eliminacija

ASR esanti klopidogrelio ir acetilsalicilo rūgšties derinyje yra greitai plazmoje hidrolizuojama į salicilo rūgštį, pusinis eliminacijos laikas yra nuo 0,3 iki 0,4 valandos, kai dozė svyruoja nuo 75 iki 100 mg. Salicilo rūgštis iš pradžių kepenyse konjuguojama susidarant salicilurinei rūgščiai, fenolio gliukuronidui, acilgliukuronidui ir keletui kitų mažiau svarbių metabolitų. Salicilo rūgšties, esančios klopidogrelio ir acetilsalicilo rūgšties derinyje, pusinis eliminacijos laikas plazmoje yra maždaug 2 valandos. Salicilato metabolizmas yra prisotinamas, o bendrasis organizmo klirensas, didėjant koncentracijai serume, mažėja dėl riboto kepenų gebėjimo sintetinti tiek salicilurinę rūgštį, tiek fenolio gliukuronidą. Pavartojus toksines dozes (10-20 g), pusinis eliminacijos laikas plazmoje gali pailgėti iki daugiau kaip 20 valandų. Vartojant dideles ASR dozes, salicilo rūgšties pašalinimas atitinka *zero-order* kinetiką (t.y., eliminacijos dydis yra pastovus palyginti su koncentracija plazmoje), o menamas

pusinis eliminacijos laikas yra 6 valandos ar daugiau. Nepakitusio vaistinio preparato veikliosios medžiagos šalinimas per inkstus priklauso nuo šlapimo pH. Kai šlapimo pH tampa didesnis už 6,5, laisvo salicilato inkstų klirensas padidėja nuo < 5 % iki > 80 %. Vartojant ASR terapines dozes, šlapime randama maždaug 10 % jos pašalintos salicilo rūgšties pavidalu, 75 % salicilurinės rūgšties pavidalu, 10 % salicilo rūgšties fenol- ir 5 % acil-gliukuronidų pavidalu.

Įvertinant abiejų sudėtyje esančių veikliųjų medžiagų farmakokinetiką ir metabolizmo savybes, kliniškai reikšminga farmakokinetinė sąveika nėra tikėtina.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Klopidogrelis

Atliekant iiklinikinius tyrimus su žiurkėmis ir babuiniais, dažniausiai pastebėtas poveikis buvo kepenų pokyčiai. Jie pasireiškė nuo mažiausiai 25 kartus didesnių dozių negu žmonių gydymui vartojamą 75 mg paros dozę; kepenų pokyčius sukėlė poveikis vaistą metabolizuojantiems kepenų fermentams. Žmonėms vartojant gydymą klopidogrelio dozę, jokio poveikio metabolizuojantiems kepenų fermentams nepastebėta.

Duodant žiurkėms ir babuinams labai dideles klopidogrelio dozes, taip pat atsirado skrandžio sutrikimų (gastritas, skrandžio erozija, vėmimas).

Pelėms duodant klopidogrelio 78 savaites, o žiurkėms – 104 savaites dozėmis iki 77 mg/kg kūno svorio per parą (t.y. mažiausiai 25 kartus didesnėmis negu žmonių vartojama gydomoji 75 mg paros dozė), kancerogeninio poveikio nepastebėta.

Atlikta daug klopidogrelio genotoksiškumo tyrimų *in vitro* ir *in vivo*, tačiau genotoksinio poveikio nenustatyta.

Ištirta, kad klopidogrelis neveikia žiurkių patinų ir patelių vaisingumo, o žiurkėms ir triušiams nesukelia teratogeninio poveikio. Duodant klopidogrelio žindančioms žiurkių patelėms šiek tiek lėtėjo žiurkiukų raida. Specialiais farmakokinetikos tyrimais, atliktais su žymėtoju klopidogreliu, nustatyta, kad nepakitusio vaisto ar jo metabolitų patenka į pieną. Dėl to gali pasireikšti tiesioginis (lengvas toksinis) arba netiesioginis (bloginantis pieno skonį) vaisto poveikis.

Acetilsalicilo rūgštis

Vienkartinės dozės tyrimai parodė, kad išgertos ASR toksinis poveikis yra mažas.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimai parodė, kad mažesnes kaip 200 mg/kg per parą dozes žiurkės toleravo gerai, o šunys pasirodė jautresni už jas, galbūt dėl didesnio šunų jautrumo opas sukeliančiam NVNU poveikiui. Tiriant ASR, jos genotoksinio ar klastogeninio poveikio požymių nerasta. Nors formalių ASR kancerogeniškumo tyrimų neatlikta, nustatyta, kad ji nėra navikų aktyvatorius. Toksinio poveikio reprodukcijai duomenys rodo, kad ASR kai kuriems laboratoriniams gyvūnams turi teratogeninį poveikį.

Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad prostaglandinų sintezės inhibitorių vartojimas didina priešimplantacinį ir poimplantacinį persileidimą ir embriono-vaisiaus žuvimą. Be to, gyvūnams, kurie gavo prostaglandinų sintezės inhibitorių organogenezės laikotarpiu, padidėjo įvairių raidos sutrikimų, įskaitant širdies ir kraujagyslių, dažnis.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis:

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė

Hidroksiopropilceliuliozė 100 cP

Krospovidonas (A tipo)

Stearino rūgštis

Kroskarmeliozės natrio druska
Hidrintas augalinis aliejus
Natrio laurilsulfatas

Plėvelė:

Hipromeliozė 15cP
Polidekstrozė
Titano dioksidas (E171)
Talkas
Maltodekstrinas
Vidutinės grandinės trigliceridai
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Karminas (E120)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių.
Po pirmojo buteliuko atidarymo: 30 dienų.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminis+sausiklis-aliuminio lizdinė plokštelė: 10, 14, 28, 30, 50, 90 arba 100 plėvele dengtų tablečių.
Baltos spalvos DTPE buteliukas su sausikliu ir žaliu polipropileno vaikų neatidaromu uždoriu: 30 plėvele dengtų tablečių.
Baltos spalvos DTPE daugiasluoksnis buteliukas su sausikliu ir žaliu polipropileno vaikų neatidaromu uždoriu: 30 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI (-IAI)

EU/1/14/942/006-014

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta {MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d.}

11. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

arba

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Kroatija

arba

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex, BN22 9AG
Jungtinė Karalystė

arba

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

arba

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov
Čekijos Respublika

arba

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Lenkija

arba

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

Neberegiŝtruoŝtas vaiŝinis preparatas

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Neberegiŝtruoŝtas vaistiŝnis preparatas

A. ŹENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ lizdinėms plokštelėms

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg plėvele dengtos tabletės
Clopidogrel / Acidum acetylsalicylicum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg klopidogrelio (vandenilio sulfato pavidalu) ir 75 mg acetilsalicilo rūgšties.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė.

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/942/001-003

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg plėvele dengtos tabletės
Clopidogrelis / Acidum acetylsalicylicum

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Teva Pharma B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ buteliukams****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg plėvele dengtos tabletės
Clopidogrel / Acidum acetylsalicylicum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg klopidogrelio (vandenilio sulfato pavidalu) ir 75 mg acetilsalicilo rūgšties.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė.

30 plėvele dengtų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

Po pirmojo buteliuko atidarymo tinka vartoti 30 dienų.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/942/004-005

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg plėvele dengtos tabletės
Clopidogrel / Acidum acetylsalicylicum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg klopidogrelio (vandenilio sulfato pavidalu) ir 75 mg acetilsalicilo rūgšties.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė.

30 plėvele dengtų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikas nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Po pirmojo buteliuko atidarymo tinka vartoti 30 dienų.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/942/004-005

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ lizdinėms plokštelėms

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės
Clopidogreli / Acidum acetylsalicylicum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg klopidogrelio (vandenilio sulfato pavidalu) ir 100 mg acetilsalicilo rūgšties.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė.

10 plėvele dengtų tablečių
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
50 plėvele dengtų tablečių
90 plėvele dengtų tablečių
100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/942/006-012

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės
Clopidogrelī /Acidum acetylsalicylicum

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Teva Pharma B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ buteliukams****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės
Clopidogrelis / Acidum acetylsalicylicum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg klopidogrelio (vandenilio sulfato pavidalu) ir 100 mg acetilsalicilo rūgšties.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė.

30 plėvele dengtų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

Po pirmojo buteliuko atidarymo tinka vartoti 30 dienų.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/942/013-014

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės
Clopidogreli / Acidum acetylsalicylicum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg klopidogrelio (vandenilio sulfato pavidalu) ir 100 mg acetilsalicilo rūgšties.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė.
30 plėvele dengtų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Po pirmojo buteliuko atidarymo tinka vartoti 30 dienų.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/942/013-014

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Nebereģistrēotas vaistinis preparatas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg plėvele dengtos tabletės

Klopidogrelis / Acetilsalicilo rūgštis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva
3. Kaip vartoti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ir kam jis vartojamas

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva sudėtyje yra klopidogrelio/acetilsalicilo rūgšties (ASR); jis priklauso grupei vaistų, vadinamų antitrombocitiniais vaistiniais preparatais. Trombocitai yra labai mažos kraujo plokštelės, kurios sulimpa kraujui kresant. Neleisdami joms sulipti kai kuriose kraujagyslėse (jos vadinamos arterijomis), antitrombocitiniai vaistiniai preparatai mažina galimybę susidaryti kraujo krešuliams (pasireikšti procesui, kuris vadinasi aterotrombozė).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva skirtas suaugusiems žmonėms, kad nesusidarytų kraujo krešulių sustandėjusiose arterijose, kurie gali sukelti aterotrombozinius reiškinius (insultą, miokardo infarktą arba net mirtį).

Jums paskirtas vartoti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva, kurį sudaro du skirtingi vaistai, klopidogrelis ir acetilsalicilo rūgštis, kad padėtų apsaugoti nuo kraujo krešulių susidarymo, nes Jums anksčiau jau buvo stiprus krūtinės skausmas, vadinamas nestabilia krūtinės angina arba širdies priepuoliu (miokardo infarktu). Gydydamas tokią būklę, gydytojas į užsikišusią ar susiaurėjusią arteriją gali įstatyti stentą, kad būtų atkurta veiksminga kraujotaka.

2. Kas žinotina prieš vartojant Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva vartoti negalima

- Jeigu yra alergija klopidogreliui, acetilsalicilo rūgščiai arba kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu yra alergija kitiems nesteroidiniams vaistams nuo uždegimo (NVNU), paprastai vartojamiems gydyti raumenų ar sąnarių uždegimines ir (arba) skausmingas būkles.
- Jeigu Jums yra būklė, kuri pasižymi astmos, slogos ir nosies polipų (tam tikrų išaugų nosyje) deriniu.
- Jeigu Jums yra būklė, kuri šiuo metu sukelia kraujavimą, pavyzdžiui, skrandžio opa arba kraujavimas į smegenis.
- Jeigu sergate sunkia kepenų liga.

- Jeigu sergate sunkia inkstų liga.
- Paskutinio nėštumo trimestro metu.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jeigu jums yra kuri nors iš žemiau išvardytų būklių, prieš vartodami Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva pasakykite apie tai gydytojui, jeigu:

- Jums yra padidėjęs kraujavimo pavojus, pavyzdžiui:
 - sergate liga, dėl kurios yra vidinio kraujavimo pavojus (pavyzdžiui, skrandžio opa);
 - sergate kraujo liga, dėl kurios jums gali būti vidinių kraujavimų (kraujavimų į bet kuriuos audinius, organus arba sąnarius);
 - neseniai buvote labai susižeidęs;
 - neseniai jums buvo atlikta operacija (įskaitant dantų);
 - Jums per artimiausias 7 dienas planuojama daryti operaciją (įskaitant dantų);
- Jūsų smegenų arterijoje yra kraujo krešulys (išeminis insultas), kuris susidarė per pastarąsias 7 dienas;
- sergate inkstų arba kepenų liga;
- anksčiau sirgote astma arba buvo alerginių reakcijų, įskaitant alergiją bet kuriam vaistui, kuriuo gydoma Jūsų liga;
- sergate podagra.

Kol vartojate Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva:

- Jūs turite pasakyti gydytojui:
 - jeigu Jums planuojama atlikti operaciją (įskaitant dantų);
 jeigu Jums skauda skrandį ar pilvą, yra kraujavimas iš skrandžio ir žarnyno (raudonos arba juodos išmatos).
- Jūs turite taip pat **nedelsdami pasakyti gydytojui**, jeigu pasireiškė būklė (vadinama trombotine trombocitopenine purpura (TTP): atsiranda karščiavimas ir kraujosruvos po oda, kurios gali atrodyti kaip raudoni taškėliai, gali būti arba gali ir nebūti be aiškios priežasties labai stiprus nuovargis, sumišimas, odos ar akių pageltimas (gelta) (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).
- Jeigu įsipjovėte ar susižeidėte, tai gali sąlygoti šiek tiek ilgesnį negu įprastai kraujavimą. Tai susiję su šio vaisto veikimo mechanizmu, nes jis apsaugo nuo kraujo krešulių susidarymo. Mažos žaizdelės, pavyzdžiui, įsipjovus skutantis, rūpesčių nekelia. Vis dėlto, jei Jums neramu dėl kraujavimo, **iš karto kreipkitės į gydytoją** (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Jūsų gydytojas gali paskirti Jums kraujo tyrimus.

Vaikams ir paaugliams

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva nėra skirtas vartoti vaikams ir jaunesniems negu 18 metų paaugliams. Galimas ryšys tarp acetilsalicilo rūgšties ir Reye's sindromo, jei vaistai, kurių sudėtyje yra ASR, duodami gerti vaikams ar paaugliams, sergantiems virusine infekcija. Reye's sindromas yra labai reta liga, galinti nulemti mirtį.

Kiti vaistai ir Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kai kurie vaistai gali keisti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva veikimą, ir atvirkščiai.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate:

- geriamųjų antikoagulantų - kraujo krešumą mažinančių vaistų;
- Acetilsalicilo rūgšties ar kitų NVNU, paprastai vartojamų gydyti raumenų ar sąnarių uždegimines ir (arba) skausmingas būkles;
- hepariną arba kokią kitą švirkščiamą kraujo krešumą mažinantį vaistą;
- omeprazolą, ezomeprazolą ar cimetidiną, vaistus, skrandžio veiklos sutrikimams gydyti; metotreksatą, kuris vartojamas sunkiai sąnarių ligai (reumatoidiniam artritui) ar sunkiai odos ligai (psoriazei) gydyti;
- probenecidą, benzbromaroną ar sulfinpirazoną, kurie vartojami podagrai gydyti;

- flukonazolą, varikonazolą, ciprofloksaciną arba chloramfenikolį, kurie vartojami bakterinėms ir grybelinėms infekcijoms gydyti;
- fluoksetiną, fluvoksaminą arba moklobemidą vartojamus depresijai gydyti;
 - karbamazepiną ar okskarbazepiną, kurie vartojami kai kurioms epilepsijos formoms gydyti;
 - tiklopidiną, kitus antitrombocitinius vaistus.

Geriant Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva kitų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra klopidoirelio, vartojimą reikia nutraukti.

Retkarčiais pavartota acetilsalicilo rūgštis (ne daugiau kaip 1 000 mg per 24 valandas) paprastai problemų nekelia, tačiau jei dėl kitų aplinkybių ją vartojate ilgai, reikia pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva trečiąjį nėštumo trimestrą **vartoti negalima**.

Pirmojo bei antrojo nėštumo trimestrų metu pageidautina šio vaisto nevertoti.

Jei esate nėščia arba įtariate, jog pastojote, prieš vartodama Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva pasakykite apie tai gydytojui arba vaistininkui. Jei pastojote vartodama Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva, **nedelsdama kreipkitės į gydytoją**, nes nėštumo metu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva rekomenduojama nevertoti.

Gydymo šiuo vaistu metu žindyti **negalima**.

Jei žindote ar planuojate žindyti kūdikį, prieš vartodama šį vaistą turite pasitarti su gydytoju.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva poveikio Jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus neturi.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių (pvz., laktozės), kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra viena Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva per parą, kurią reikia nuryti užgeriant stikline vandens, valgant arba nevalgus.

Vartokite vaistą kasdien reguliariai tuo pačiu paros laiku.

Atsizvelgiant į Jūsų būklę, gydytojas nuspręs kiek laiko Jums reikia vartoti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva. Jei Jums kada nors buvo miokardo infarktas, šis vaistas Jums turi būti skirtas vartoti bent keturias savaites. Bet kuriuo atveju, vartokite Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva tol, kol gydytojas jį nurodys vartoti.

Ką daryti pavartojus per didelę Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva dozę?

Dėl didesnio kraujavimo pavojaus reikia **nedelsiant kreipkitės į gydytoją arba artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių**.

Pamiršus pavartoti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Jei užmiršote išgerti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva tabletes, bet prisiminėte ne vėliau kaip po 12 valandų, iškart išgerkite praleistą dozę, o kitą gerkite įprastu laiku.

Jei prisiminėte vėliau negu po 12 valandų, toliau vartokite po vieną dozę įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nustojus vartoti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Nenutraukite gydymo, kol gydytojas nepatars to padaryti. Prieš nutraukiant vaisto vartojimą kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu gydytojas Jums sakė laikinai nutraukti gydymą, paklauskite jo, kada vėl reikia gydymą pratęsti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsiant kreipkitės į gydytoją, jei pajutote ar pastebėjote:

- karščiavimą, infekcinės ligos požymius arba didelį nuovargį. Tokie simptomai gali atsirasti sumažėjus kai kurių kraujo ląstelių kiekiui;
- kepenų veiklos sutrikimo požymių, pvz., odos ir (arba) akių pageltimą (gelumą), kurie gali būti susiję su kraujavimu, atsirandančiu po oda raudonų taškelių pavidalu ir (ar) sumišimas (žr. 2 skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“);
- patinimą burnoje arba odos pažeidimus, tokius kaip bėrimas, niežulys, pūslės odoje. Tai gali būti alergijos požymiai.

Dažniausias nepageidaujamas poveikis, vartojant Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva, yra kraujavimas. Gali kraujuoti į skrandį arba žarnyną, atsirasti kraujosruvos, hematomos (neįprastas kraujavimas ar kraujosruvos odoje), kraujavimas iš nosies, kraujas šlapime. Retais atvejais gali išsiliesti kraujas akyje, į kaukolės ertmę, į plaučius ar sąnarius.

Ką daryti, jei vartodami Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva kraujuojate

Jei įsipjaunate ar kitaip susižeidžiate, gali truputį ilgiau negu paprastai kraujuoti. Tai susiję su vaisto veikimu, kadangi šis vaistas slopina kraujo krešulių susidarymą. Mažos žaizdelės, pavyzdžiui, įpjova skutantis, rūpesčių nekelia. Tačiau jei Jums kraujavimas kelia nerimą nedelsdami kreipkitės į gydytoją (žr. 2 skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

Kitas šalutinis poveikis

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- viduriavimas
- pilvo skausmas
- virškinimo sutrikimas ar rėmens graužimas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):

- galvos skausmas
- skrandžio opaligė
- vėmimas
- pykinimas
- vidurių užkietėjimas
- dujų kaupimasis skrandyje ar žarnyne
- išbėrimai

- niežėjimas
- svaigulys
- dilgčiojimo ir tirpimo jausmas.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 1 000):

- galvos sukimasis.

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10 000):

- gelta
- skrandžio ir (arba) stemplės deginimo jausmas
- stiprus pilvo skausmas kartu su nugaros skausmu arba be jo
- karščiavimas
- kvėpavimo pasunkėjimas, kartais susijęs su kosuliu
- bendrosios alerginės reakcijos (pvz.: bendrasis karščio pojūtis su staiga atsiradusia bloga bendrąja savijauta ir netgi apalpinimas)
- burnos ištinimas
- pūslių atsiradimas odoje
- alerginės odos reakcijos
- burnos uždegimas (stomatitas)
- kraujospūdžio sumažėjimas
- sumišimas
- haliucinacijos
- sąnarių skausmas
- raumenų skausmas
- skonio jutimo sutrikimai
- smulkiųjų kraujagyslių uždegimas.

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- opos prakiurimas
- skambėjimas ausyse
- klausos praradimas
- staigios pavojingos gyvybei alerginės reakcijos
- inkstų liga
- mažas cukraus kiekis kraujyje
- podagra (skausminga ištinusių sąnarių būklė, kurią sukelia šlapimo rūgšties kristalai)
- alergijos maistui pasunkėjimas.

Be to, gydytojas gali nustatyti pokyčius Jūsų kraujo ar šlapimo tyrimuose.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „Tinka iki“ ir lizdinių plokštelių po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Po pirmojo buteliuko atidarymo tinka vartoti 30 dienų.

Pastebėjus bet kokių matomų gedimo požymių, šio vaisto vartoti negalima. Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra klopidogrelis ir acetilsalicilo rūgštis.
 - Kiekvienoje tabletėje yra 75 mg klopidogrelio (vandenilio sulfato pavidalu) ir 75 mg acetilsalicilo rūgšties.
- Pagalbinės medžiagos:
 - *Tabletės šerdyje:* laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, hidroksipropilceliuliozė 100 cP, krospovidonas (A tipo), stearino rūgštis, kroskarmeliozės natrio druska, hidrintas augalinis aliejus ir natrio laurilsulfatas.
 - *Tabletės plėvelėje:* hipromeliozė, polidekstrozė, titano dioksidas (E171), kvinolino geltonasis (E104), talkas, maltodekstrinas, vidutinės grandinės trigliceridai ir geltonasis geležies oksidas (E172).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva išvaizda ir kiekis pakuotėje

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos spalvos, plėvele dengtos, kapsulės formos. Tabletės ilgis 14 mm, plotis 6,8 mm.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos kartono dėžutėse supakuotos po 14, 28 ar 30 tablečių aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse arba buteliukuose supakuotos po 30 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Rinkodaros teisės turėtojas
Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

Gamintojas:
TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Vengrija

arba

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex, BN22 9AG

Jungtinė Karalystė

arba

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

arba

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava Komarov
Čekijos Respublika

arba

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
ul. Mogilska 80
31546 Krakow
Lenkija

arba

Merckle GmbH
Ludwig Merckle Straße 3
89143 Blaubeuren
Vokietija

arba

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Kroatija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

Belgija

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

Bulgarija

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

Liuksemburgas

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

Čekijos Respublika

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

Vengrija

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

Danija

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

Vokietija

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Estija

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti
filiaal
Tel: +372 661 0801

Graikija

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

Ispanija

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Prancūzija

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Kroatija

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

Airija

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Islandija

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italija

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Kipras

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

Latvija

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Nyderlandai

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norvegija

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Austrija

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Lenkija

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

Portugalija

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

Rumunija

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +4021 230 6524

Slovenija

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

Slovenija

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

Suomija

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Švedija

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Jungtinė Karalystė

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm-dd}

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės

Klopidogrelis / Acetilsalicilo rūgštis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva
3. Kaip vartoti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ir kam jis vartojamas

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva sudėtyje yra klopidogrelio/acetilsalicilo rūgšties (ASR); jis priklauso grupei vaistų, vadinamų antitrombocitiniais vaistiniais preparatais. Trombocitai yra labai mažos kraujo plokštelės, kurios sulimpa kraujui krešant. Neleisdami joms sulipti kai kuriose kraujagyslėse (jos vadinamos arterijomis), antitrombocitiniai vaistiniai preparatai mažina galimybę susidaryti kraujo krešuliams (pasireikšti procesui, kuris vadinasi aterotrombozė).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva skirtas suaugusiems žmonėms, kad nesusidarytų kraujo krešulių sustandėjusiose arterijose, kurie gali sukelti aterotrombozinius reiškinius (insultą, miokardo infarktą arba net mirtį).

Jums paskirtas vartoti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva, kurį sudaro du skirtingi vaistai, klopidogrelis ir acetilsalicilo rūgštis, kad padėtų apsaugoti nuo kraujo krešulių susidarymo, nes Jums anksčiau jau buvo stiprus krūtinės skausmas, vadinamas nestabilia krūtinės angina arba širdies priepuoliu (miokardo infarktu). Gydydamas tokią būklę, gydytojas į užsikišusią ar susiaurėjusią arteriją gali įstatyti stentą, kad būtų atkurta veiksminga kraujotaka.

2. Kas žinotina prieš vartojant Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva vartoti negalima

- Jeigu yra alergija klopidogreliui, acetilsalicilo rūgščiai arba kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu yra alergija kitiems nesteroidiniams vaistams nuo uždegimo (NVNU), paprastai vartojamiems gydyti raumenų ar sąnarių uždegimines ir (arba) skausmingas būkles.
- Jeigu Jums yra būklė, kuri pasižymi astmos, slogos ir nosies polipų (tam tikrų išaugų nosyje) deriniu.
- Jeigu Jums yra būklė, kuri šiuo metu sukelia kraujavimą, pavyzdžiui, skrandžio opa arba

- kraujavimas į smegenis.
- Jeigu sergate sunkia kepenų liga.
- Jeigu sergate sunkia inkstų liga.
- Paskutinio nėštumo trimestro metu.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jeigu jums yra kuri nors iš žemiau išvardytų būklių, prieš vartodami Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva pasakykite apie tai gydytojui, jeigu:

- Jums yra padidėjęs kraujavimo pavojus, pavyzdžiui:
 - sergate liga, dėl kurios yra vidinio kraujavimo pavojus (pavyzdžiui, skrandžio opa);
 - sergate kraujo liga, dėl kurios jums gali būti vidinių kraujavimų (kraujavimų į bet kuriuos audinius, organus arba sąnarius);
 - neseniai buvote labai susižeidęs;
 - neseniai jums buvo atlikta operacija (įskaitant dantų);
 - Jums per artimiausias 7 dienas planuojama daryti operaciją (įskaitant dantų);
- Jūsų smegenų arterijoje yra kraujo krešulys (išeminis insultas), kuris susidarė per pastarąsias 7 dienas;
- sergate inkstų arba kepenų liga;
- anksčiau sirgote astma arba buvo alerginių reakcijų, įskaitant alergiją bet kuriam vaistui, kuriuo gydoma Jūsų liga;
- sergate podagra.

Kol vartojate Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva:

- Jūs turite pasakyti gydytojui:
 - jeigu Jums planuojama atlikti operaciją (įskaitant dantų);
 jeigu Jums skauda skrandį ar pilvą, yra kraujavimas iš skrandžio ir žarnyno (raudonos arba juodos išmatos).
- Jūs turite taip pat **nedelsdami pasakyti gydytojui**, jeigu pasireiškė būklė (vadinama trombotine trombocitopenine purpura (TTP): atsiranda karščiavimas ir kraujosruvos po oda, kurios gali atrodyti kaip raudoni taškėliai, gali būti arba gali ir nebūti be aiškios priežasties labai stiprus nuovargis, sumišimas, odos ar akių pageltimas (gelta) (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).
- Jeigu įsipjovėte ar susižeidėte, tai gali sąlygoti šiek tiek ilgesnį negu įprastai kraujavimą. Tai susiję su šio vaisto veikimo mechanizmu, nes jis apsaugo nuo kraujo krešulių susidarymo. Mažos žaizdelės, pavyzdžiui, įsipjovus skutantis, rūpesčių nekelia. Vis dėlto, jei Jums neramu dėl kraujavimo, **iš karto kreipkitės į gydytoją** (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Jūsų gydytojas gali paskirti Jums kraujo tyrimus.

Vaikams ir paaugliams

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva nėra skirtas vartoti vaikams ir jaunesniems negu 18 metų paaugliams. Galimas ryšys tarp acetilsalicilo rūgšties ir Reye's sindromo, jei vaistai, kurių sudėtyje yra ASR, duodami gerti vaikams ar paaugliams, sergantiems virusine infekcija. Reye's sindromas yra labai reta liga, galinti nulemti mirtį.

Kiti vaistai ir Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kai kurie vaistai gali keisti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva veikimą, ir atvirkščiai.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate:

- geriamųjų antikoagulantų - kraujo krešumą mažinančių vaistų;
- Acetilsalicilo rūgšties ar kitų NVNU, paprastai vartojamų gydyti raumenų ar sąnarių uždegimines ir (arba) skausmingas būkles;
- hepariną arba kokią kitą švirkščiamą kraujo krešumą mažinantį vaistą;
- omeprazolą, ezomeprazolą ar cimetidiną, vaistus, skrandžio veiklos sutrikimams gydyti; metotreksatą, kuris vartojamas sunkiai sąnarių ligai (reumatoidiniam artritui) ar sunkiai odos ligai (psoriazei) gydyti;

- probenecidą, benzbromaroną ar sulfinpirazoną, kurie vartojami podagrai gydyti; flukonazolą, varikonazolą, ciprofloksaciną arba chloramfenikolį, kurie vartojami bakterinėms ir grybelinėms infekcijoms gydyti;
- fluoksetiną, fluvoksaminą arba moklobemidą vartojamus depresijai gydyti;
- karbamazepiną ar okskarbazepiną, kurie vartojami kai kurioms epilepsijos formoms gydyti;
- tiklopidiną, kitus antitrombocitinius vaistus.

Geriant Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva kitų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra klopidoirelio, vartojimą reikia nutraukti.

Retkarčiais pavartota acetilsalicilo rūgštis (ne daugiau kaip 1 000 mg per 24 valandas) paprastai problemų nekelia, tačiau jei dėl kitų aplinkybių ją vartojate ilgai, reikia pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva trečiąjį nėštumo trimestrą **vartoti negalima**.

Pirmojo bei antrojo nėštumo trimestrų metu pageidautina šio vaisto nevartoti.

Jei esate nėščia arba įtariate, jog pastojote, prieš vartodama Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva pasakykite apie tai gydytojui arba vaistininkui. Jei pastojote vartodama Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva, **nedelsdama kreipkitės į gydytoją**, nes nėštumo metu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva rekomenduojama nevartoti.

Gydymo šiuo vaistu metu žindyti **negalima**.

Jei žindote ar planuojate žindyti kūdikį, prieš vartodama šį vaistą turite pasitarti su gydytoju.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva poveikio Jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus neturi.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių (pvz., laktozės), kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra viena Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva per parą, kurią reikia nuryti užgeriant stikline vandens, valgant arba nevalgus.

Vartokite vaistą kasdien reguliariai tuo pačiu paros laiku.

Atsižvelgiant į Jūsų būklę, gydytojas nuspręs kiek laiko Jums reikia vartoti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva. Jei Jums kada nors buvo miokardo infarktas, šis vaistas Jums turi būti skirtas vartoti bent keturias savaites. Bet kuriuo atveju, vartokite Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva tol, kol gydytojas jį nurodys vartoti.

Ką daryti pavartojus per didelę Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva dozę?

Dėl didesnio kraujavimo pavojaus reikia **nedelsiant kreipkitės į gydytoją arba artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių**.

Pamiršus pavartoti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Jei užmiršote išgerti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva tablete, bet prisiminėte ne vėliau kaip po 12 valandų, iškart išgerkite praleistą dozę, o kitą gerkite įprastu laiku.

Jei prisiminėte vėliau negu po 12 valandų, toliau vartokite po vieną dozę įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tablete.

Nustojus vartoti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Nenutraukite gydymo, kol gydytojas nepatars to padaryti. Prieš nutraukiant vaisto vartojimą kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu gydytojas Jums sakė laikinai nutraukti gydymą, paklauskite jo, kada vėl reikia gydymą pratęsti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsiant kreipkitės į gydytoją, jei pajutote ar pastebėjote:

- karščiavimą, infekcinės ligos požymius arba didelį nuovargį. Tokie simptomai gali atsirasti sumažėjus kai kurių kraujo ląstelių kiekiui;
- kepenų veiklos sutrikimo požymių, pvz., odos ir (arba) akių pageltimą (gelta), kurie gali būti susiję su kraujavimu, atsirandančiu po oda raudonų taškelių pavidalu ir (ar) sumišimas (žr. 2 skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“);
- patinimą burnoje arba odos pažeidimus, tokius kaip bėrimas, niežulys, pūslės odoje. Tai gali būti alergijos požymiai.

Dažniausias nepageidaujamas poveikis, vartojant Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva, yra kraujavimas. Gali kraujuoti į skrandį arba žarnyną, atsirasti kraujosruvos, hematomos (neįprastas kraujavimas ar kraujosruvos odoje), kraujavimas iš nosies, kraujas šlapime. Retais atvejais gali išsiliesti kraujas akyje, į kaukolės ertmę, į plaučius ar sąnarius.

Ką daryti, jei vartodami Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva kraujuojate

Jei įsipjaunate ar kitaip susižeidžiate, gali truputį ilgiau negu paprastai kraujuoti. Tai susiję su vaisto veikimu, kadangi šis vaistas slopina kraujo krešulių susidarymą. Mažos žaizdelės, pavyzdžiui, įpjova skutantis, rūpesčių nekelia. Tačiau jei Jums kraujavimas kelia nerimą nedelsdami kreipkitės į gydytoją (žr. 2 skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Kitas šalutinis poveikis

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- viduriavimas
- pilvo skausmas
- virškinimo sutrikimas ar rėmens graužimas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):

- galvos skausmas
- skrandžio opaligė
- vėmimas
- pykinimas
- vidurių užkietėjimas
- dujų kaupimasis skrandyje ar žarnyne

- išbėrimai
- niežėjimas
- svaigulys
- dilgčiojimo ir tirpimo jausmas.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 1 000):

- galvos sukimasis.

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10 000):

- gelta
- skrandžio ir (arba) stemplės deginimo jausmas
- stiprus pilvo skausmas kartu su nugaros skausmu arba be jo
- karščiavimas
- kvėpavimo pasunkėjimas, kartais susijęs su kosuliu
- bendrosios alerginės reakcijos (pvz.: bendrasis karščio pojūtis su staiga atsiradusia bloga bendrąja savijauta ir netgi apalpinimas)
- burnos ištinimas
- pūslių atsiradimas odoje
- alerginės odos reakcijos
- burnos uždegimas (stomatitas)
- kraujospūdžio sumažėjimas
- sumišimas
- haliucinacijos
- sąnarių skausmas
- raumenų skausmas
- skonio jutimo sutrikimai
- smulkiųjų kraujagyslių uždegimas.

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- opos prakiurimas
- skambėjimas ausyse
- klausos praradimas
- staigios pavojingos gyvybei alerginės reakcijos
- inkstų liga
- mažas cukraus kiekis kraujyje
- podagra (skausminga ištinusių sąnarių būklė, kurią sukelia šlapimo rūgšties kristalai)
- alergijos maistui pasunkėjimas.

Be to, gydytojas gali nustatyti pokyčius Jūsų kraujo ar šlapimo tyrimuose.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „Tinka iki“ ir lizdinių plokštelių po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Po pirmojo buteliuko atidarymo tinka vartoti 30 dienų.

Pastebėjus bet kokių matomų gedimo požymių, šio vaisto vartoti negalima. Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra klopidogrelis ir acetilsalicilo rūgštis.
 - Kiekvienoje tabletėje yra 75 mg klopidogrelio (vandenilio sulfato pavidalu) ir 75 mg acetilsalicilo rūgšties.
- Pagalbinės medžiagos:
 - *Tabletės šerdyje:* laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, hidroksipropilceliuliozė 100 cP, krospovidonas (A tipo), stearino rūgštis, kroskarmeliozės natrio druska, hidrintas augalinis aliejus ir natrio laurilsulfatas
 - *Tabletės plėvelėje:* hipromeliozė, polidekstrozė, titano dioksidas (E171), talkas, maltodekstrinas, vidutinės grandinės trigliceridai, geltonasis geležies oksidas (E172), karminas (E120), raudonasis geležies oksidas (E172)

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva išvaizda ir kiekis pakuotėje

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai rožinės arba rožinės spalvos, plėvele dengtos, kapsulės formos. Tabletės ilgis 14 mm, plotis 6,8 mm.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos kartono dėžutėse supakuotos po 10, 14, 28, 30, 50, 90 ar 100 tablečių aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse arba buteliukuose supakuotos po 30 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Rinkodaros teisės turėtojas
Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

Gamintojas:
TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Vengrija

arba

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne

East Sussex, BN22 9AG
Jungtinė Karalystė

arba

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

arba

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava Komarov
Čekijos Respublika

arba

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
ul. Mogilska 80
31546 Krakow
Lenkija

arba

Merckle GmbH
Ludwig Merckle Straße 3
89143 Blaubeuren
Vokietija

arba

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Kroatija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

Belgija

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

Bulgarija

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

Liuksemburgas

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

Čekijos Respublika

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

Vengrija

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

Danija

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

Vokietija

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Estija

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti
filiaal
Tel: +372 661 0801

Graikija

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

Ispanija

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Prancūzija

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Kroatija

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

Airija

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Islandija

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italija

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Kipras

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

Latvija

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Nyderlandai

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norvegija

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Austrija

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Lenkija

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

Portugalija

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

Rumunija

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija

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

Slovenija

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

Suomija

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Švedija

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Jungtinė Karalystė

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm-dd}

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.