

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DuoPlavin 75 mg/75 mg plėvele dengtos tabletės
DuoPlavin 75 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

DuoPlavin 75 mg/75 mg plėvele dengtos tabletės

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

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 7 mg laktozės ir 3,3 mg hidrinto ricinų aliejaus.

DuoPlavin 75 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės

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

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 8 mg laktozės ir 3,3 mg hidrinto ricinų aliejaus.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

DuoPlavin 75 mg/75 mg plėvele dengtos tabletės

Geltona, ovali, šiek tiek abipus išgaubta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „C75“, kitoje – „A75“.

DuoPlavin 75 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės

Rausva, ovali, šiek tiek abipus išgaubta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „C75“, kitoje – „A100“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

DuoPlavin skirtas antrinei aterotrombozės reiškinių profilaktikai suaugusiems pacientams, kurie jau vartoja klopidogrelį kartu su acetilsalicilo rūgštimi (ASR). DuoPlavin yra fiksuotos dozės sudėtinis vaistinis preparatas, skirtas tęsti gydymą, kai yra:

- nesusijęs su ST segmento pakilimu ūminis širdies vainikinių arterijų sindromas (nestabili krūtinės angina arba miokardo infarktas be Q bangos), įskaitant pacientus, kuriems po perkutaninės vainikinių arterijų intervencijos (PVAI) įstatomas stentas;
- ūminis miokardo infarktas su ST segmento pakilimu (angl. *ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) pacientams, kuriems atliekama PVAI (įskaitant pacientus, kuriems įstatomas stentas) ar konservatyviai gydomiems pacientams, kuriems tinka trombolizinė / fibrinolizinė terapija.

Daugiau duomenų pateikta 5.1 skyriuje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusiesiems ir senyviems pacientams

DuoPlavin 75 mg/75 mg plėvele dengtos tabletės

Skiriama 75 mg/75 mg DuoPlavin dozė vieną kartą per parą.

DuoPlavin 75 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės

Skiriama 75 mg/100 mg DuoPlavin dozė vieną kartą per parą.

DuoPlavin fiksuotos dozės derinys skiriamas po pradinės klopido grelio prisotinimo dozės, vartotos kartu su acetilsalicilo rūgštimi, ir pakeičia atskirus klopido grelio ir acetilsalicilo rūgšties vaistinius preparatus.

- *Pacientams, kenčiantiems nuo ūminio vainikinių arterijų 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 DuoPlavin vartojimas yra nutraukiamas, pacientams gali būti naudinga tęsti gydymą vienu antitrombotiniu vaistiniu preparatu.
- *Pacientams, sergantiems ūminiu miokardo infarktu su ST segmento pakilimu:*
 - Konservatyviai gydomiems pacientams gydymą DuoPlavin reikia pradėti kaip galima anksčiau nuo simptomų pradžios ir tęsti ne mažiau kaip keturias savaites. Klopido grelio ir ASR derinio vartojimo ilgiau kaip keturias savaites nauda tokiems pacientams netirta (žr. 5.1 skyrių). Jei DuoPlavin vartojimas yra nutraukiamas, pacientams gali būti naudinga tęsti gydymą vienu antitrombotiniu vaistiniu preparatu.
 - Kai numatoma PVAI, gydymą DuoPlavin reikia pradėti kaip galima anksčiau nuo simptomų pradžios ir tęsti iki 12 mėnesių (žr. 5.1 skyrių).

Praleidus dozę:

- Praėjus mažiau nei 12 valandų po įprastinės dozės pavartojimo: pacientai turi iškart išgerti dozę, o kitą gerti suplanuotu įprastu laiku.
- Praėjus daugiau nei 12 valandų: pacientai turi išgerti dozę įprastu suplanuotu laiku ir negerti dvigubos dozės.

Vaikų populiacija

DuoPlavin saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams, jaunesniems nei 18 metų, nenustatyta. DuoPlavin jiems vartoti nerekomenduojama.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, DuoPlavin 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 DuoPlavin reikia skirti atsargiai.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, DuoPlavin 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 DuoPlavin reikia skirti atsargiai.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

4.3 Kontraindikacijos

Kadangi šiame vaistiniame preparate yra dvi veikliosios medžiagos, DuoPlavin skirti draudžiama, jei yra:

- Padidėjęs jautrumas veikliosioms arba bet kuriai 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, jei yra:

- Padidėjęs jautrumas nesteroidiniams vaistiniams preparatams nuo uždegimo (NVNU), ir pacientams, kuriems yra astmos sindromas, rinitas ir 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 funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas <30 ml/min).
- 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 vaistinis preparatas kelia kraujavimo pavojų ir gali pasireikšti nepageidaujamų hematologinių reakcijų (žr. 4.8 skyrių). DuoPlavin, sudėtinį antitrombocitinį vaistinį preparatą, turi atsargiai vartoti pacientai, kuriems gali būti padidėjęs kraujavimo pavojus po traumos, operacijos arba dėl kitokios pataloginės būklės, taip pat pacientai, gydomi nesteroidiniais vaistiniais preparatais nuo uždegimo, įskaitant Cox-2 inhibitorius, heparinu, glikoproteino IIb/IIIa inhibitoriais, selektyviais serotoninino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI), arba stipriais CYP2C19 induktoriais, tromboliziniiais vaistiniais preparatais arba kitais vaistiniais preparatais, susijusiais su kraujavimo rizika, pvz., pentoksifilinu (žr. 4.5 skyrių). Dėl padidėjusios kraujavimo rizikos trigubas antitrombocitinis gydymas (klopidogrelis + ASR + dipiridamolius) antrine insulto profilaktikai nėra rekomenduojamas pacientams, kuriuos išstinka ūminis ne kardioembolinis išeminis insultas arba praeinantysis smegenų išemijos priepuolis (PSIP) (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius). Pacientą reikia atidžiai stebėti, kad būtų laiku nustatyti kraujavimo požymiai, įskaitant slaptąjį kraujavimą, ypač pirmosiomis gydymo savaitėmis ir (arba) po invazinių širdies tyrimų ar operacijų. Kartu vartoti DuoPlavin 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 DuoPlavin. Jei pacientą numatoma operuoti, reikia nuspręsti ar nereiktų gydymo sudėtinu antitrombocitiniu vaistiniu preparatu pakeisti antitrombocitinio vaistinio preparato monoterapija. Jei gydymą DuoPlavin reikia laikinai nutraukti, tą reikia padaryti likus 7 dienoms iki operacijos.

DuoPlavin 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 DuoPlavin gali ilgiau kraujuoti ir kad jis praneštų gydytojui apie bet kokį neįprastą (pagal vietą arba trukmę) kraujavimą.

Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP)

Pavartoję klopidogrelio, net ir trumpai, labai retai pacientai susergera trombine trombocitopenine 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; vienas iš gydymo būdų – plazmaferezė.

Įgyta hemofilija

Gauta pranešimų apie vartojusiems klopido grelio 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, o klopido grelio vartojimas turi būti nutrauktas.

Neseniai buvusi praeinanti išeminė ataka arba insultas

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

Citochromas P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika. Pacientai, kurių CYP2C19 metabolizmas yra menkas, vartojant klopido grelį rekomenduojamomis dozėmis, aktyvaus klopido grelio metabolito susidaro mažiau ir jo poveikis trombocitų funkcijai būna silpnesnis. Tyrimų pagalba galima nustatyti paciento CYP2C19 genotipą.

Kadangi CYP2C19 iš dalies verčia klopido grelį jo veikliu metabolitu, tikėtina, kad šio fermento aktyvumą slopinančių vaistinių preparatų vartojimas gali sumažinti veiklaus klopido grelio 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).

Jei vartojama CYP2C19 aktyvumą skatinančių vaistinių preparatų, tikėtina, kad padidės veiklaus klopido grelio metabolito koncentracija ir gali padidėti kraujavimo rizika. Atsargumo dėlei kartu vartoti stiprių CYP2C19 induktorių nepatariama (žr. 4.5 skyrių).

CYP2C8 substratai

Būtina imtis atsargumo priemonių pacientams, kurie gydomi klopido greliu kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP2C8 substratai (žr. 4.5 skyrių).

Kryžminės reakcijos vartojant tienopiridinų

Būtina įvertinti, ar pacientui nebuvo pasireiškusių padidėjusio jautrumo tienopiridinams (pvz., klopido greliui, tiklopidinui, prazugreliui) reakcijų, kadangi gauta duomenų apie kryžmines reakcijas vartojant tienopiridinų (žr. 4.8 skyrių). Tienopiridinais 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 vaistinių preparatų reikia skirti atsargiai

- Pacientams, kuriems yra buvę astmos ar alerginių sutrikimų, nes jiems yra didesnis padidėjusio jautrumo reakcijų pavojus;
- Pacientams sergantiems podagra, 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;
- Pacientams, kurių organizme trūksta gliukozės-6-fosfatdehidrogenazės (angl. *G6PD*), dėl hemolizės rizikos vaistinio preparato turi būti skiriama atidžiai prižiūrint gydytojui (žr. 4.8 skyrių).
- Kartu su ASR vartojamas alkoholis gali didinti virškinimo trakto pažeidimo riziką. Pacientus būtina informuoti, kad klopido grelio ir ASR derinį vartojant kartu su alkoholiu (ypač jei alkoholio vartojama nuolatine arba dideliais kiekiais) kyla virškinimo trakto pažeidimo ir kraujavimo rizika (žr. 4.5 skyrių).

Reakcija į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)

Gauta pranešimų apie reakciją į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*) pacientams, vartojantiems NVNU, pvz., ASR. Kai kurie iš šių reiškinių buvo mirtini arba pavojingi gyvybei. *DRESS* paprastai, nors ne visada, pasireiškia karščiavimu, išbėrimu, limfadenopatija ir (arba) veido patinimu. Kitokia klinikinė išraiška gali būti hepatitas, nefritas, nenormalūs hematologiniai pakitimai, miokarditas arba miozitas. Kartais *DRESS* simptomai gali būti panašūs į ūminę virusinę infekciją. Dažnai pasireiškia eozinofilija. Kadangi šis sutrikimas pasireiškia įvairiai, gali būti pažeidžiamos ir kitos čia nepaminėtos organų sistemos. Svarbu pažymėti, kad ankstyvas padidėjusio jautrumo pasireiškimas, pvz., karščiavimas ar limfadenopatija, gali atsirasti net nesant akivaizdaus išbėrimo. Jei atsiranda tokių požymių ar simptomų, reikia nedelsiant nutraukti ASR vartojimą ir įvertinti paciento būklę (žr. 4.8 skyrių).

Virškinimo traktas (VT)

DuoPlavin reikia skirti atsargiai pacientams, kuriems yra buvę pepsinių opų, kraujavimas iš skrandžio ar dvylikapirštės žarnos ar lengvų viršutinės VT dalies simptomų, nes tai gali būti dėl skrandžio išopėjimo, kuris gali sąlygoti kraujavimą.

Gali pasireikšti nepageidaujami poveikiai VT, tarp jų skrandžio skausmas, rėmuo, pykinimas, vėmimas ir kraujavimas iš virškinimo trakto. Lengvi VT dalies simptomai, tokie kaip nevirškinimas, 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 nėra buvę. Pacientams reikia pasakyti apie nepageidaujamų poveikių virškinimo traktui požymius ir simptomus ir kaip elgtis, jeigu jie pasireikštų (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kurie kartu su nikorandiliu vartoja NVNU, įskaitant acetilsalicilo rūgštį ir LAS, padidėja sunkių komplikacijų, tokių kaip virškinimo trakto išopėjimas, perforacija ir kraujavimas, rizika (žr. 4.5 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

DuoPlavin sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbicija.

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra hidrinto ricinų aliejaus, kuris gali sukelti skrandžio sutrikimus ir viduriavimą.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, susiję su kraujavimo rizika

Dėl galimo adityvaus poveikio padidėja kraujavimo rizika. Vaistinių preparatų, kurie yra susiję su kraujavimo rizika, kartu su klopidogreliu būtina vartoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Geriamieji antikoagulantai

Kartu vartoti DuoPlavin ir geriamuosius antikoaguliantus nerekomenduojama, nes gali sustiprėti kraujavimas (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, ilgai gydomiems varfarinu, klopidogrelio vartojimas 75 mg per parą nepakeitė S-varfarino farmakokinetikos arba Tarptautinio Normalizuoto Santykio (angl. INR). Tačiau klopidogrelio vartojimas kartu su varfarinu padidina kraujavimo riziką dėl savarankiškų poveikių hemostazei.

Glikoproteino IIb/IIIa inhibitoriai

Pacientams, gydomiems glikoproteino IIb/IIIa inhibitoriais, DuoPlavin reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Heparinas

Atliekant klinikinį tyrimą su sveikais tiriamaisiais, dėl vartojamo klopido­grelio nereikėjo mažinti heparino dozės, klopido­grelio nekeitė heparino poveikio kraujo krešumui. Kartu vartojamas heparinas nekeitė klopido­grelio slopinamojo poveikio trombocitų agregacijai. Vis dėlto galima klopido­grelio ir heparino farmakodinaminė sąveika, didinanti kraujavimo pavojų, todėl šie vaistiniai preparatai kartu vartotini atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Tromboliziniai vaistiniai preparatai.

Kartu vartojamų klopido­grelio, specifiskai fibriną veikiančių bei kitokių trombolizinių vaistinių preparatų ir heparino grupės preparatų saugumas vertintas tyrimo, kuriame dalyvavo miokardo infarkto ištikti pacientai, metu. Kliniskai reikšmingo kraujavimo atsiradimo dažnumas buvo panašus į nustatytą kartu vartojant trombolizinių vaistinių preparatų ar heparino ir ASR (žr. 4.8 skyrių). DuoPlavin vartojimo su kitais tromboliziniais vaistiniais preparatais saugumas formaliai nenustatytas, juos kartu reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo (NVNU)

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

Eksperimentiniai duomenys rodo, kad ibuprofeną vartojant kartu su mažomis aspirino dozėmis, ibuprofenas gali slopinti aspirino poveikį trombocitų agregacijai. Tačiau, šių duomenų trūkumai 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 kliniskai reikšmingo poveikio nesukels (žr. 5.1 skyrių).

Metamizolas

Kartu vartojant ASR ir metamizolą, ASR poveikis kraujo plokštelių agregacijai gali mažėti. Todėl, pacientams vartojantiems mažas ASR dozes, skirtas apsaugoti širdį, tokį vaistinių preparatų derinį reikia vartoti atsargiai.

SSRI

Kadangi SSRI daro įtaką trombocitų aktyvavimui ir didina kraujavimo riziką, SSRI kartu su klopido­greliu skirti reikia atsargiai.

Klopido­grelio derinimas su kitais vaistiniais preparatais

CYP2C19 induktoriai

Kadangi CYP2C19 iš dalies verčia klopido­grelį jo veikliu metabolitu, tikėtina, kad šio fermento aktyvumą skatinančių vaistinių preparatų vartojimas gali padidinti veiklaus klopido­grelio metabolito koncentraciją.

Rifampicinas yra stiprus CYP2C19 induktorius, tiek padidinantis veiklaus klopido­grelio metabolito koncentraciją, tiek sustiprinantis trombocitų slopinimą, o tai gali ypač padidinti kraujavimo riziką. Atsargumo dėlei kartu vartoti stiprių CYP2C19 induktorių nepatariama (žr. 4.4 skyrių).

CYP2C19 inhibitoriai

Kadangi CYP2C19 iš dalies 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 neturėtų būti skatinama kartu vartoti stiprių ar vidutinio stiprumo CYP2C19 inhibitorių (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaistiniams preparatams, kurie yra stiprūs arba vidutinio stiprumo CYP2C19 inhibitoriai, priklauso, pvz., omeprazolas ir ezomeprazolas, fluvoksaminas, fluoksetinas, moklobemidas, vorikonazolas, flukonazolas, tiklopidinas, karbamazepinas ir efavirenas.

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 vaistinių preparatų 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 ar lansoprazolą.

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

Nėra įrodymų, kad kiti skrandžio sulčių rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai, tokie kaip H2 blokatoriai ar antacidiniai preparatai veikia klopidogrelio antitrombocitinį aktyvumą.

Sustiprinta antiretrovirusinė terapija (ART)

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems taikyta sustiprinta antiretrovirusinė terapija (ART), yra padidėjusi kraujagyslinių reiškinių rizika. ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems taikyta ritonaviru arba kobicistatu sustiprinta ART, nustatytas reikšmingai silpnesnis trombocitų agregacijos slopinimas. Nors klinikinė tokių duomenų reikšmė nėra žinoma, gauta spontaninių pranešimų apie ritonaviru sustiprinta ART gydytus ŽIV infekuotus pacientus, kuriems, pašalinus kraujagyslės obstrukciją, pasireiškė pakartotinės okliuzijos reiškinių arba pasireiškė trombozinių reiškinių taikant įsotinamąjį gydymą klopidogreliu. Kartu vartojant klopidogrelį ir ritonavirą, vidutinis trombocitų agregacijos slopinimas gali susilpnėti. Todėl nerekomenduojama klopidogrelio vartoti kartu su sustiprinta ART.

Kiti vaistiniai preparatai

Klopidogrelio ir kitų vaistinių preparatų galimai farmakodinaminei ir farmakokinetinei (FK) sąveikai nustatyti atlikta keletas kitų klinikinių tyrimų. Vartojant klopidogrelį su atenoliu, nifedipinu arba abiem šiais vaistiniais preparatais kartu, kliniškai svarbios farmakodinaminės sąveikos nepastebėta. Klopidogrelio farmakodinaminiam aktyvumui taip pat nedarė reikšmingos įtakos kartu su juo vartojamas fenobarbitalis ar estrogenai.

Klopidogrelis nekeitė kartu vartojamo digoksino ar teofilino farmakokinetikos. Antacidiniai vaistiniai preparatai nekeitė klopidogrelio absorbcijos.

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

Vaistiniai preparatai, kurie yra CYP2C8 substratai. Klopidogrelio vartojimas buvo susijęs su repaglinido ekspozicijos padidėjimu sveikų savanorių organizme. *In vitro* tyrimai parodė, kad repaglinido ekspozicija padidėja dėl klopidogrelio gliukuronido metabolito sukeliama CYP2C8 slopinimo. Kadangi yra koncentracijos plazmoje padidėjimo rizika, klopidogrelio vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių klirensas yra daugiausia susijęs su CYP2C8 metabolizmu, (pvz., repaglinidu, paklitakseliu) būtina atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Rozuvastatinas

Nustatyta, kad pacientų organizme klopidogrelis didina rozuvastatino ekspoziciją 1,4 karto (AUC) be poveikio C_{max} , kai kartotinai vartojama 75 mg klopidogrelio dozė.

ASR 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 gali slopinti urikozurinių vaistinių preparatų poveikį dėl konkurencinio šlapimo rūgšties šalinimo.

Metotreksatas

Dėl sudėtyje esančios ASR metotreksatą didesnėmis kaip 20 mg per savaitę dozėmis kartu su DuoPlavin reikia skirti atsargiai, nes jis gali slopinti metotreksato inkstų klirensą, o tai galėtų sąlygoti toksinį poveikį kaulų čiulpams.

Tenofoviras

Kartu vartojant tenofoviro dizoproksilio fumarato ir NVNU gali padidėti inkstų nepakankamumo rizika.

Valpro rūgštis

Jei kartu vartojama salicilatų ir valpro rūgšties, gali sumažėti valpro rūgšties jungimasis prie baltymų ir būti slopinamas valpro rūgšties metabolizmas, todėl gali padidėti bendras ir neprisijungusios valpro rūgšties kiekis serume.

Vakcina nuo vėjaraupių

Po skiepijimo nuo vėjaraupių pacientams salicilatų rekomenduojama nevertoti šešias savaites. Salicilatų pavartojus vėjaraupių infekcijos laikotarpiu, buvo Reye sindromo atvejų (žr. 4.4 skyrių).

Acetazolamidas

Salicilatų kartu su acetazolamidu rekomenduojama vartoti atsargiai, kadangi padidėja metabolinės acidozės rizika.

Nikorandilis

Pacientams, kurie kartu su nikorandiliu vartoja NVNU, įskaitant acetilsalicilo rūgštį ir LAS, padidėja sunkių komplikacijų, tokių kaip virškinimo trakto išopėjimas, perforacija ir kraujavimas, rizika (žr. 4.4 skyrių).

Kitokia sąveika su ASR

Taip pat buvo pastebėtos didesnių ASR dozių (turinčių priešuždegiminį poveikį) sąveikos su šiais vaistiniais preparatais: angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais, fenitoinu, betablokatoriais, diuretikais ir geriamaisiais hipoglikeminiais vaistiniais preparatais.

Alkoholis

Kartu su ASR vartojamas alkoholis gali didinti virškinimo trakto pažeidimo riziką. Pacientus būtina informuoti, kad klopidogrelis ir ASR derinį vartojant kartu su alkoholiu (ypač jei alkoholio vartojama nuolatinei arba dideliais kiekiais) kyla virškinimo trakto pažeidimo ir kraujavimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

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, betablokatorių, AKF inhibitorių, kalcio antagonistų, cholesterolio kiekį mažinančių vaistinių preparatų, koronarų plečiančiųjų, vaistinių preparatų 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, DuoPlavin ir kai kurių kitų dažniausiai skiriamų aterotrombozinėmis ligomis sergantiems pacientams vaistinių preparatų sąveikos tyrimų neatlikta.

Kaip ir vartojant kitų geriamųjų P2Y12 inhibitorių, kartu skiriant opioidų agonistų gali sulėtėti ir sumažėti klopidogrelis absorbcija, tikriausiai dėl sulėtėjusio skrandžio išsituštinimo. Klinikinė tokio poveikio reikšmė nežinoma. Jei yra ūminis koronarinis sindromas ir pacientui reikia tuo pat metu skirti morfino ar kitų opioidų agonistų, rekomenduojama apsvarstyti parenterinio antitrombotinio vaistinio preparato skyrimo galimybę.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie DuoPlavin vartojimą nėštumo metu nėra. DuoPlavin nėštumo pirmųjų dviejų trimestrų metu vartoti negalima, nebent klinikinė moters būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti klopidogreliu/ASR.

Kadangi DuoPlavin sudėtyje yra ASR, jo negalima vartoti trečiąjį nėštumo trimestrą.

Klopidogrelis

Kadangi reikiamų 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 ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių).

ASR

Mažos dozės (mažesnės nei 100 mg per parą).

Remiantis klinikiniais tyrimais 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 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/vaisiaus vystymąsi. Epidemiologinių tyrimų duomenys rodo, kad ankstyvojo nėštumo laikotarpiu, po prostaglandinų sintezės inhibitorių pavartojimo, padidėja persileidimo, širdies apsigimimų ir įgimto pilvo sienos plyšio rizika. Širdies ir kraujagyslių apsigimimų 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-os amenorėjos savaitės (5-o nėštumo mėnesio) acetilsalicilo rūgšties vartoti nerekomenduojama, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Jei acetilsalicilo rūgštį vartoja moteris ketinanti pastoti arba iki 24-os amenorėjos savaitės (5-o nėštumo mėnesio), dozė turi būti kaip galima mažesnė, o gydymo trukmė kaip galima trumpesnė.

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

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

Žindymas

Nežinoma, ar klopidogrelis išsiskiria į motinos piena. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad klopidogrelis išsiskiria į piena. ASR į motinos piena išsiskiria nedideliais kiekiais. Gydomo DuoPlavin metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų, kad DuoPlavin veiktų vaisingumą, nėra. Tyrimų su gyvūnais metu nenustatyta, kad klopidogrelis turėtų įtakos vaisingumui. Nežinoma, ar DuoPlavin esanti ASR dozė turi įtakos vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

DuoPlavin 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, o 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 klopidogrelis ir ASR derinys palygintas su viena ASR) klinikinių tyrimų metu pastebėtas nepageidaujamas reakcijas aptarti toliau. Bendrai paėmus CAPRIE tyrime klopidogrelio 75 mg dozės per parą poveikis buvo panašus į 325 mg ASR dozės poveikį ir nepriklausė nuo amžiaus, lyties ar rasės.

Be klinikinių tyrimų patirties, gauta pranešimų apie spontanine nepageidaujamas reakcijas.

Kraujavimas yra dažniausia nepageidaujama reakcija pirmąjį gydymo mėnesį, pastebėta tiek klinikinių tyrimų metu, tiek ir vaistiniam preparatui jau esant rinkoje.

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

CURE tyrimo duomenimis, per pirmąsias 7 dienas po vainikinių arterijų šuntavimo operacijų stiprių kraujavimų vartojusiems klopidogrelis 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 bei 6,3 % vien tik ASR gydytų pacientų.

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.

TARDIS klinikiniame tyrime neseniai išeminį insultą patyrę pacientai, kuriems buvo taikytas intensyvus antitrombotinis gydymas trimis vaistiniaisiais preparatais (ASR + klopidogrelis + dipiridamolis), labiau kraujavo ir kraujavimas buvo stipresnis, palyginti su pacientais, kurie buvo gydyti vienu klopidogreliu arba ASR kartu su dipiridamoliu (koreguotas bendras ŠS 2,54, 95 % PI 2,05–3,16, $p < 0,0001$).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelės forma

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant klopidogrelį vieną, ASR vieną arba klopidogrelį kartu su ASR klinikinių tyrimų metu arba pastebėtos vaistiniam preparatui esant rinkoje, pateiktos toliau lentelėje. Jų dažnis vertintas taip: dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) arba dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

| Organų sistemų klasė | Dažnas | Nedažnas | Retas | Labai retas, dažnis nežinomas |
|--|---------------|---|---|--|
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai | | Trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija | Neutropenija, įskaitant sunkią neutropeniją | Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP) (žr. 4.4 skyrių), kaulų čiulpų nepakankamumas*, aplastinė anemija, pancitopenija, bicitopenija*, agranulocitozė, sunki trombocitopenija, įgyta hemofilija, granulocitopenija, anemija, hemolizinė anemija, pasireiškusi pacientams, kurių organizme trūksta gliukozės- 6-fosfatdehidrogenazės (angl. <i>G6PD</i>) (žr. 4.4 skyrių) |
| Širdies sutrikimai | | | | <i>Kounis</i> sindromas (vazospastinė alerginė krūtinės angina / alerginis miokardo infarktas), pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijai į acetilsalicilo rūgštį* arba klopido grelį** |
| Imuninės sistemos sutrikimai | | | | Anafilaksinis šokas*, seruminė liga, anafilaktoidinės reakcijos, kryžminės padidėjusio jautrumo vaistiniams preparatams reakcijos vartojant tienopiridinų (pvz., tiklopidino, prazugrelį) (žr. 4.4 skyrių)**; insulino autoimuninis sindromas, kuris gali sukelti sunkią hipoglikemiją, ypač HLA DRA4 potipį turintiems pacientams (jis dažnesnis japonų populiacijoje)**; alerginių simptomų pasunkėjimas maistiniams alergenams* |
| Metabolizmo ir mitybos sutrikimai | | | | Hipoglikemija*, podagra* (žr. 4.4 skyrių) |
| Psichikos sutrikimai | | | | Haliucinacijos, sumišimas |

| Organų sistemų klasė | Dažnas | Nedažnas | Retas | Labai retas, dažnis nežinomas |
|--|-----------------------|---|------------------|---|
| Nervų sistemos sutrikimai | | Kraujavimas į kaukolės ertmę (kai kurie atvejai buvo mirtini), ypač senyviems pacientams, galvos skausmas, parestezijos, galvos svaigimas | | Skonio jutimo sutrikimai, ageuzija |
| 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 (įskaitant <i>Henoch Schönlein</i> purpurą*), 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 acetilsalicilo rūgšties sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų*, eozinofilinė pneumonija, |

| Organų sistemų klasė | Dažnas | Nedažnas | Retas | Labai retas, dažnis nežinomas |
|------------------------------|--|--|--------------------------------------|---|
| 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. Viršutinės virškinimo trakto dalies sutrikimai (ezofagitas, stemplės išopėjimas, perforacija, erozinis gastritas, erozinis dvylikapirštės žarnos uždegimas, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opos ir (arba) opų 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 VT reakcijos gali būti susijusios arba nesusijusios su kraujavimu, jų gali atsirasti vartojant bet kokią acetilsalicilo rūgšties dozę, pacientams perspėjamųjų simptomų gali būti arba nebūti, sunkių VT reiškinių anksčiau gali būti buvę arba nebuvę*. Kolitas (įskaitant opinį ar limfocitinį kolitą), stomatitas, ūminis pankreatitas pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijai į acetilsalicilo rūgštį * |

| Organų sistemų klasė | Dažnas | Nedažnas | Retas | Labai retas, dažnis nežinomas |
|---|--------------|--|---------------|--|
| Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai | | | | Ūminis kepenų nepakankamumas, kepenų pažeidimas, daugiausia hepatoceliulinis *, hepatitas, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas*, nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai, lėtinis hepatitas* |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Kraujosruvos | Bėrimas, niežulys, kraujavimas odoje (purpura) | | Pūslinis dermatitas (toksinė epidermio nekrolizė, <i>Stevens Johnson</i> sindromas, daugiaformė eritema, ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė (ang. <i>acute generalised exanthematous pustulosis</i> , AGEP)), angioneurozinė edema, vaistinių preparatų sukeltas padidėjusio jautrumo sindromas, vaistinių preparatų sukeltas išbėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (<i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> , DRESS) (žr. 4.4 skyrių)*, eritematozinis išbėrimas arba eksfoliacija, dilgėlinė, egzema, paprastoji kerpligė, fiksuotas išbėrimas* |
| Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai | | | Ginekomastija | |
| Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai | | | | Kraujavimas į skeletą ar raumenis (hemartrozė), artritas, sąnarių skausmas, raumenų skausmas |

| Organų sistemų klasė | Dažnas | Nedažnas | Retas | Labai retas, dažnis nežinomas |
|---|---------------------------|---|-------|---|
| Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai | | Hematurija | | Inkstų nepakankamumas*, ūminis inkstų nepakankamumas (ypač pacientams turintiems inkstų funkcijos sutrikimą, širdies dekomensaciją, nefritinį sindromą arba kartu vartojant diuretikus)*, glomerulonefritas, padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Kraujavimas dūrio vietoje | | | Karščiavimas, edema* |
| Tyrimai | | Pailgėjęs kraujavimo laikas, sumažėjęs neutrofilų skaičius, sumažėjęs trombocitų skaičius | | |

* Atitinka paskelbtą informaciją apie ASR, kurios dažnis nežinomas.

** Informacija, susijusi su klopidogreliu, 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

Klopidogrelis

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

Klopidogrelio farmakologinio antidoto nėra. Jei reikia nedelsiant koreguoti pailgėjusį kraujavimo laiką, klopidogrelio poveikį gali pašalinti trombocitų perpylimas.

ASR

Perdozavimas pasireiškia šiais, su vidutine intoksikacija susijusiais, simptomais: galvos svaigimas, 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 kvėpavimo alkalozę. Dėl kvėpavimo centro slopinimo pasireiškia kvėpuojamoji acidozė. Metabolinė acidozė atsiranda taip pat dėl esamų salicilatų. Atsižvelgiant į tai, kad vaikai, kūdikiai ir pradedantys vaikščioti kūdikiai dažniausiai stebimi jau esant vėlyvai intoksikacijos stadijai, jiems jau būna pasireiškusi acidozė.

Taip pat gali pasireikšti šie simptomai: hipertermija ir prakaitavimas, sukiantis dehidrataciją, neramumas, traukuliai, haliucinacijos, hipoglikemija. Nervų sistemos slopinimas gali sukelti komą, širdies ir kraujagyslių sistemos kolapsą ir kvėpavimo sustojimą. Acetilsalicilo rūgšties mirtina dozė yra 25-30 g. Salicilatų koncentracija kraujo plazmoje virš 300 mg/l (1,67 mmol/l) rodo intoksikaciją.

ASR / klopido grelio fiksuotų dozių derinio perdozavimas gali būti susijęs su padidėjusiu kraujavimu ir vėliau atsiradusiomis kraujavimo komplikacijomis dėl farmakologinio klopido grelio ir ASR aktyvumo.

Ūminio ar lėtinio acetilsalicilo rūgšties perdozavimo atveju gali atsirasti nekardiogeninė plaučių edema (žr. 4.8 skyrių).

Pavartojus toksišią dozę, būtina hospitalizuoti. Esant vidutinei intoksikacijai, reikia stengtis sukelti vėmimą. Jei nepavyksta to padaryti, reikia praplauti skrandį. Tada galima skirti aktyvuotos anglies (adsorbentas) ir natrio sulfato (vidurius paleidžiantis). Reikia šarminti šlapimą vartojant 250 mmol natrio hidrokarbonato 3 valandas visą laiką stebint šlapimo pH. Esant sunkiai intoksikacijai reikalinga hemodializė. Kiti intoksikacijos požymiai gydomi simptomiškai.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antitromboziniai vaistiniai preparatai, trombocitų agregacijos inhibitoriai, išskyrus hepariną, ATC kodas – B01AC30.

Veikimo mechanizmas

Klopido grelis yra vaistinio preparato pirmtakas, kurio vienas iš metabolitų slopina trombocitų agregaciją. Klopido grelio CYP450 fermento pagalba verčiamas veikliu jo metabolitu, kuris slopina trombocitų agregaciją. Klopido grelio aktyvus metabolitas pasirinktinai slopina adenosindifosfato (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) ir trombocitų veikla sunormalėja tik pasigaminus naujiems trombocitams. Blokuodamas trombocitų aktyvinimą atsipalaidavusiu ADP, klopido grelis slopina ir kitų agonistų sukeltą trombocitų agregaciją.

Kadangi veiklus klopido grelio metabolitas susidaro fermento CYP450 pagalba, kuris yra polimorfinis arba gali būti slopinamas kitų vaistinių preparatų, todėl ne visiems pacientams trombocitų agregacija bus tinkamai slopinama.

Farmakodinaminis poveikis

Kartotinės 75 mg klopido grelio paros dozės labai slopina ADP sukeltą trombocitų agregaciją jau pirmąją parą, šis poveikis stiprėja ir nusistovi tarp 3 ir 7 dienos. Kai poveikis yra nusistovėjęs, 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 mažina trombocitų agregaciją negrįžtamai slopindama prostaglandinų ciklooksigenazę ir taip sumažindama tromboksano A₂, trombocitų agregacijos induktoriaus ir vazokonstriktoriaus, susidarymą. Šis poveikis išlieka visą trombocito gyvavimo laiką.

Eksperimentiniai duomenys rodo, kad ibuprofeną vartojant kartu su mažomis aspirino dozėmis, ibuprofenas gali slopinti aspirino poveikį trombocitų agregacijai. Vieno tyrimo metu, pavartojus vienkartinę 400 mg ibuprofeno dozę 8 valandas prieš arba 30 minučių po 81 mg greito atpalaidavimo formos aspirino pavartojimo, nustatytas sumažėjęs ASR poveikis tromboksano susidarymui arba trombocitų agregacijos slopinimui. Tačiau, šių duomenų trūkumai 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

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

CURE tyrime dalyvavo 12 562 pacientai, kuriems buvo nesusijęs su ST segmento pakilimu ūminis vainikinių arterijų sindromas (nestabili krūtinės angina arba miokardo infarktas be Q bangos) ir nuo paskutinio krūtinės skausmo pradžios ar išemijos simptomų pradžios nebuvo praėjusios 24 valandos. Pacientams 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. Randomizuoti pacientai buvo gydomi klopidogreliu (prisotinimo 300 mg doze, paskui po 75 mg per parą) ir ASR (75–325 mg per parą) (6 259 pacientai) arba tik ASR (6 303 pacientai) (75–325 mg per parą) kartu su kitais įprastiniais vaistinėmis preparatais. Gydymo trukmė – iki vienerių metų. Atliekant CURE tyrimą 823 pacientai (6,6 %) taip pat buvo gydomi GPIIb/IIIa receptorių antagonistais. Heparinai gydyti daugiau kaip 90 % pacientų; šis gydymas reikšmingai nekeitė santykinio kraujavimų dažnumo, būdingo klopidogrelis ir ASR deriniu ir tik ASR gydytų pacientų grupėms.

Klopidogrelis 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 (SRS) klopidogrelis 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 PTCA su stentu ar be jo, ir 10 % – kai buvo atliekama 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, t. y. 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, klopidogrelis vartojimas sumažino poreikį gydyti trombolizininiais vaistinėmis preparatais (SRS = 43,3 %, PI: 24,3–57,5 %) ir GPIIb/IIIa inhibitoriais (SRS = 18,2 %, PI: 6,5–28,3 %).

Pacientų, kuriems nustatyta kompleksinė pagrindinė vertinamoji baigtis (KV mirtis, MI, insultas arba gydymui atspari išemija), klopidogrelis ir ASR deriniu gydytų grupėje buvo 1 035 (16,5 %), o ASR gydytų grupėje – 1 187 (18,8 %); santykinė rizika klopidogrelis 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 %) klopidogrelis 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, gauti vertinant pagal įvairius požymius (pvz., nestabilią krūtinės angina arba MI be Q bangos, mažą ir didelę riziką lygi, cukrinį diabetą, revaskuliarizacijos būtinumą, amžių, lytį ir kitus), atitiko pagrindinės analizės rezultatus. 2172 pacientų (17 % visų CURE dalyvavusių pacientų), 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 klopidogrelis saugumo. Duomenys, gauti analizuojant šio pogrupio pacientus, atitiko bendrus tyrimo rezultatus.

Klopidogrelis saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems ūminiu MI su ST segmento pakilimu, buvo vertintas 2 randomizuotose, placebo kontroliuotose, dvigubai akluose klinikiniuose tyrimuose CLARITY, perspektyvinėje CLARITY pogrupio analizėje (CLARITY PCI) 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 gavo 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, nuo 150 iki 325 mg prisotinimo dozė, po to nuo 75 iki 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 nepergyveno angiografijos, pirminis tyrimo tikslas buvo mirtis arba iki aštuntosios dienos ar iki išrašymo iš ligoninės pasikartojęs MI. 19,7 % pacientų populiacijos buvo moterys, 29,2 % - 65 metų ir vyresni tiriamieji. Iš viso 99,7 % pacientų gavo fibrinolitikų (fibrinui specifinius 68,7 %, fibrinui nespecifinius 31,1 %), 89,5 % - hepariną, 78,7 % - betablokatorių, 54,7 % - AKF inhibitorių ir 63 % - statinų.

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

CLARITY PCI pogrupio analizė apėmė 1 863 STEMI ištiktus pacientus, kuriems buvo atliekama PVAI. Pacientams, kuriems buvo skiriama klopidogrelis 300 mg prisotinimo dozė (PD) (n=933), reikšmingai sumažėjo kardiovaskulinės mirties, MI ar insulto dažnis po PVAI, palyginti su pacientais, kuriems buvo skirtas placebo (n=930) (3,6 % skiriant parengtinį gydymą klopidogrelis, palyginti su 6,2 % skiriant placebo, šansų santykis (SS): 0,54; 95 % PI: 0,35-0,85; p=0,008). Pacientams, kuriems buvo skiriama klopidogrelis 300 mg PD, reikšmingai sumažėjo kardiovaskulinės mirties, MI ar insulto dažnis 30 dienų laikotarpiu po PVAI, palyginti su pacientais, kuriems buvo skirtas placebo (7,5 % skiriant parengtinį gydymą klopidogrelis, palyginti su 12,0 % skiriant placebo, SS: 0,59; 95 % PI: 0,43-0,81; p=0,001). Vis dėlto, kai ši sudėtinė vertinamoji baigtis buvo įvertinta visoje CLARITY tyrimo populiacijoje, rezultatas nebuvo statistiškai reikšmingas (kaip antrinė vertinamoji baigtis). Reikšmingo stipraus arba nestipraus kraujavimo dažnio skirtumo gydymo grupėse nestebėta (2,0 %, skiriant parengtinį gydymą klopidogrelis, palyginti su 1,9 % skiriant placebo, p>0,99). Šios analizės duomenys paremia ankstyvą klopidogrelis prisotinimo dozės vartojimą esant STEMI ir rutininio parengtinio gydymo klopidogrelis strategiją pacientams, kuriems atliekama PVAI.

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 gavo klopidogrelį (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, 58,4 % - 60 metų ir vyresni pacientai (26 % - 70 metų ir vyresni), 54,5 % pacientų gavo fibrinolitikų.

Klopidogrelis ir ASR derinys reikšmingai sumažino bet kokios priežasties nulemtos mirties santykinę riziką iki 7 % (p = 0,029), kartotinio infarkto, insulto ar mirties derinio santykinę riziką iki 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.

Ilgalaikis (12 mėnesių) pacientų, kuriems yra STEMI, gydymas klopidogreliu ir ASR po PVAI

CREDO (klopidogrelis mažinant nepageidaujamus reiškinius stebėjimo laikotarpiu, angl. *Clopidogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation*)

Šis atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuotas tyrimas buvo atliktas Jungtinėse Valstijose ir Kanadoje ir juo buvo siekiama įvertinti ilgalaikio (12 mėnesių trukmės) gydymo klopidogreliu naudą po PVAI. 2 116 pacientų buvo priskirti atsitiktinėms imtims ir vartojo 300 mg klopidogrelio PD (n=1 053) arba placebo (n=1 063) likus 3-24 valandoms prieš PVAI. Visiems pacientams buvo skirta 325 mg aspirino dozė. Po to abiejų grupių pacientai vartojo po 75 mg klopidogrelio per parą iki 28-osios dienos. Nuo 29-osios dienos 12 mėnesių laikotarpiu klopidogrelio grupės pacientai vartojo 75 mg klopidogrelio per parą, o kontrolinės grupės pacientai vartojo placebo. Abiejų grupių pacientai tyrimo laikotarpiu vartojo ASR (nuo 81 mg iki 325 mg per parą). Po 1 metų nustatytas reikšmingas sudėtinės mirties, MI ar insulto rizikos sumažėjimas klopidogrelio grupėje, palyginti su placebo grupe (26,9 % santykinis sumažėjimas, 95 % PI: 3,9 %-44,4 %; p=0,02; absoliutus sumažėjimas 3 %). Reikšmingo stipraus kraujavimo (8,8 % vartojant klopidogrelio, palyginti su 6,7 % vartojant placebo, p=0,07) ar nestipraus kraujavimo (5,3 % vartojant klopidogrelio, palyginti su 5,6 % vartojant placebo, p=0,84) dažnio padidėjimo po 1 metų nustatyta nebuvo. Svarbus šio tyrimo rezultatas buvo tai, kad klopidogrelio ir ASR vartojimo tęsimas bent 1 metus statistiškai ir kliniškai reikšmingai sumažina didžiųjų trombozės reiškinų riziką.

EXCELLENT (*Xience/Promus* ir *Cypher* veiksmingumo mažinant vėlyvąjį netekimą po stentavimo palyginimas, angl. *Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting*) Šio Korėjoje atlikto perspektyvinio, atviro, atsitiktinių imčių tyrimo metu vertinta, ar 6 mėnesių trukmės dvigubas antitrombocitinis gydymas (angl. *dual antiplatelet therapy*, DAPT) sukelia neprastesnį poveikį, palyginti su 12 mėnesių trukmės DAPT po vaistus išskiriančių stentų implantavimo. Į tyrimą įtraukti 1 443 pacientai, kuriems buvo atliekama implantacija, buvo priskirti atsitiktinėms imtims ir buvo skirtas arba 6 mėnesių trukmės DAPT (ASR 100–200 mg per parą plus klopidogrelis 75 mg per parą 6 mėnesius, po to vien ASR iki 12 mėnesių), arba 12 mėnesių trukmės DAPT (ASR 100-200 mg per parą plus klopidogrelis 75 mg per parą 12 mėnesių). Vertinant tikslinės kraujagyslės nesėkmės (apėmė kardialinę mirtį, MI ar tikslinės kraujagyslės revaskuliarizaciją) dažnį, kuris buvo pagrindinė vertinamoji baigtis, reikšmingo skirtumo tarp 6 mėnesių ir 12 mėnesių DAPT grupių nenustatyta (RS: 1,14; 95 % PI: 0,70 1,86; p=0,60). Be to, tyrimo metu analizuojant saugumo vertinamąją baigtį (apėmė mirtį, MI, insultą, stento trombozę ar TIMI stiprų kraujavimą), reikšmingo skirtumo 6 mėnesių ir 12 mėnesių DAPT grupėse nenustatyta (RS: 1,15; 95 % PI: 0,64-2,06; p=0,64). Svarbus šio tyrimo rezultatas buvo tai, kad 6 mėnesių trukmės DAPT, palyginti su 12 mėnesių trukmės DAPT, sukelia neprastesnį poveikį vertinant tikslinės kraujagyslės nesėkmės riziką.

Gydymo P2Y₁₂ slopinančiomis medžiagomis silpninimas esant ūminiam vainikinių arterijų sindromui (ŪVAS)

Gydymo keitimas klopidogreliu kartu su aspirinu (acetilsalicilo rūgštimi) vietoj stipresnio poveikio P2Y₁₂ receptorių inhibitoriaus po ūminės ŪVAS fazės tirtas dviejų atsitiktinių imčių tyrėjų inicijuotų tyrimų (TIT), TOPIC ir TROPICAL-ACS metu, vertinant klinikinių baigčių duomenis.

Klinikinė stipresnių P2Y₁₂ inhibitorių tikagreloro ir prazugrelolio vartojimo nauda, nustatyta jų pagrindinių klinikinių tyrimų metu, yra susijusi su reikšmingu kartotinių išemijos reiškinų (įskaitant ūminę ir poūmę stento trombozę (ST), miokardo infarktą (MI) ir ūminę revaskuliarizaciją) rizikos sumažėjimu. Nors palankus išemijos reiškinų riziką mažinantis poveikis išliko stabilus pirmaisiais metais, didesnis išemijos pasikartojimo po ŪVAS rizikos sumažėjimas stebėtas pirmosiomis dienomis po gydymo pradžios. Priešingai, *post-hoc* analizės parodė statistiškai reikšmingą kraujavimo rizikos padidėjimą vartojant stipresnių P2Y₁₂ inhibitorių ir toks poveikis dažniausiai pasireiškė palaikomosios fazės metu, praėjus pirmajam mėnesiui po ŪVAS. TOPIC ir TROPICAL-ACS buvo suplanuoti siekiant iširti, kaip sumažinti kraujavimo reiškinų riziką išlaikant veiksmingumą.

TOPIC (Trombocitų slopinimo laikas pasireiškus ūminiam vainikinių arterijų sindromui, angl. *Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*)

Į šį tyrėjo inicijuotą atsitiktinių imčių atvirą tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems pasireiškė ŪVAS ir kuriems reikėjo atlikti perkutaninę vainikinių arterijų intervenciją (PVAI). Aspiriną ir stipresnį

P2Y₁₂ blokatorių vartojantys pacientai, kuriems neatsirado nepageidaujamų reiškinių, vietoj minėtų vaistinių preparatų pradėjo vartoti fiksuotų dozių aspirino ir klopido grelio derinį (susilpnintas dvigubas antitrombocitinis gydymas (DATG)) arba tęsė tokį patį gydymą (nekeistas DATG).

Iš viso išanalizuoti 645 iš 646 pacientų, kuriems buvo miokardo infarktas su ST segmento pakilimu (angl. *ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) ar be ST segmento pakilimo (angl. *non ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) arba nestabilioji krūtinės angina, duomenys (susilpnintas DATG (n=322); nekeistas DATG (n=323)). Po vienerių metų būklės įvertinimas buvo atliktas 316 pacientų (98,1%) susilpninto DATG grupėje ir 318 pacientų (98,5%) nekeisto DATG grupėje. Stebėjimo trukmės mediana abiejose grupėse buvo 359 dienos. Tirtos kohortos charakteristikos 2 grupėse buvo panašios.

Pagrindinė vertinamoji baigtis (ją sudarė kardiovaskulinė mirtis, insultas, skubi revaskuliarizacija ir ≥ 2 klasės kraujavimas pagal BARC (kraujavimo akademinių tyrimų konsorciumo, angl. *Bleeding Academic Research Consortium*) klasifikaciją 1 metų laikotarpiu po ŪVAS) pasireiškė 43 pacientams (13,4%) susilpninto DATG grupėje ir 85 pacientams (26,3%) nekeisto DATG grupėje ($p < 0,01$). Ši statistiškai reikšmingą skirtumą daugiausia lėmė mažesnis kraujavimo reiškinių skaičius; išemijos baigčių dažnis nesiskyrė ($p = 0,36$), o ≥ 2 klasės kraujavimas pagal BARC klasifikaciją rečiau pasireiškė susilpninto DATG grupėje (4,0%), palyginti su 14,9% nekeisto DATG grupėje ($p < 0,01$). Kraujavimo reiškiniai, apibūdinti kaip bet koks kraujavimas pagal BARC klasifikaciją, pasireiškė 30 pacientų (9,3%) susilpninto DATG grupėje ir 76 pacientams (23,5%) nekeisto DATG grupėje ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS (Atsako į trombocitų slopinimą taikant ilgalaikį antitrombocitinį gydymą dėl ūminio vainikinių arterijų sindromo tyrimas, angl. *Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

Į šį atsitiktinių imčių atvirą tyrimą buvo įtraukti 2 610 pacientų, kuriems buvo ŪVAS su teigiamais biožymenimis ir buvo atlikta sėkminga PVAI. Pacientai buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir vartojo arba 5 mg arba 10 mg prazugrelio per parą (0-14 dienomis) (n=1306), arba 5 mg arba 10 mg prazugrelio per parą (0-7 dienomis), vėliau gydymą silpninant ir vartojant 75 mg klopido grelio per parą (8-14 dienomis) (n=1304) kartu su ASR (<100 mg per parą). 14 dieną buvo atliktas trombocitų funkcijos tyrimas (PFT). Vien prazugreliu gydyti pacientai jo vartojimą tęsė 11,5 mėnesio.

Susilpninto gydymo grupės pacientams buvo atliktas didelio trombocitų reaktyvumo (DTR) tyrimas. Jei DTR rodmuo buvo ≥ 46 vienetai, paciento gydymas buvo stiprinamas vėl pradėdant vartoti 5 mg arba 10 mg prazugrelio per parą ir gydymą tęsiant 11,5 mėnesio; jei DTR rodmuo buvo <46 vienetai, pacientas 11,5 mėnesio tęsė gydymą 75 mg klopido grelio paros doze. Taigi, valdomo gydymo silpninimo grupės pacientai vartojo arba prazugrelį (40%), arba klopido grelį (60%). Visi pacientai tęsė aspirino vartojimą ir buvo stebimi vienerius metus.

Pagrindinė vertinamoji baigtis (sudėtinis kardiovaskulinės mirties, MI, insulto ir ≥ 2 klasės kraujavimo pagal BARC klasifikaciją dažnis per 12 mėnesių) buvo pasiekta ir parodė poveikio nenusileidimą (angl. *non-inferiority*): reiškinys atsirado devyniasdešimt penkiems pacientams (7%) valdomo gydymo silpninimo grupėje ir 118 pacientų (9%) kontrolinėje grupėje (p rodmuo nenusileidimui = 0,0004). Valdomas gydymo silpninimas nesukėlė nei kombinuotosios išemijos reiškinių rizikos padidėjimo (2,5% gydymo silpninimo grupėje, palyginti su 3,2% kontrolinėje grupėje; p rodmuo nenusileidimui = 0,0115), nei antrinės vertinamosios baigties ≥ 2 klasės kraujavimo pagal BARC klasifikaciją rizikos padidėjimo (5% gydymo silpninimo grupėje, palyginti su 6% kontrolinėje grupėje ($p = 0,23$)). Kumuliacinis visų kraujavimo reiškinių (1-5 klasės pagal BARC klasifikaciją) dažnis buvo 9% (114 reiškinių) gydymo silpninimo grupėje, palyginti su 11% (137 reiškiniai) kontrolinėje grupėje ($p = 0,14$).

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Klopidogrelis

Absorbcija

Vienkartinai ir kartotinai geriamas po 75 mg per parą klopidogrelis 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 metabolitų išsiskyrimo su šlapimu, absorbuojasi bent 50 % vaistinio preparato.

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija

Klopidogrelis intensyviai metabolizuojamas kepenyse. *In vitro* ir *in vivo* klopidogrelis metabolizuojamas dviem pagrindiniais keliais: vienas jų yra veikiant esterazėms vyksta hidrolizė į neaktyvų karboksilo rūgšties darinį (85 % cirkuliuojančių metabolitų), o kitas – veikiant įvairios struktūros citochromams P450. Iš pradžių klopidogrelis verčiamas į tarpinį metabolitą 2-okso-klopidogrelį. Toliau vyksta tarpinio metabolito 2-okso-klopidogrelio metabolizmas ir susidaro veiklusis klopidogrelio metabolitas – tiolio darinys. Veiklusis metabolitas susidaro daugiausia veikiant CYP2C19 ir prisidedant keliems kitiems CYP fermentams, įskaitant CYP1A2, CYP2B6 ir CYP3A4. Veiklusis tiolio metabolitas (išskirtas *in vitro*) greitai ir negrįžtamai jungiasi prie trombocitų receptorių, todėl slopina jų agregaciją.

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

Eliminacija

Žmogui išgėrus ^{14}C 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 veikliajam metabolitui 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 alelių jis būna sutrikęs. CYP2C19*2 ir CYP2C19*3 aleliai sudaro daugumą visų sutrikusios funkcijos alelių europidams (85 %) ir azijiečiams (99 %), kurių metabolizmas būna menkas. Kiti aleliai, įskaitant CYP2C19*4, *5, *6, *7 ir *8, kurie yra susiję su 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 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. Blogai metabolizuojančiųjų grupėje aktyvaus metabolito ekspozicija sumažėjo 63-71 % lyginant su aktyviai metabolizuojančiųjų grupe. Po 300 mg/75 mg dozių vartojimo, antitrombocitinis

atsakas blogai metabolizuojančiųjų grupėje sumažėjo – vidutinis TAS (5 μM ADP) 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, 6 tyrimų metu ir 335 klopidogreliu gydytų stabilios būklės asmenų meta-analizė parodė, kad aktyvaus metabolito poveikis sumažėjo 28 % asmenų, kurių metabolizmas vidutiniškas ir 72 %, kurių metabolizmas yra menkas, o trombocitų agregacijos slopinimas (5 μM ADP) sumažėjo atitinkamai 5,9 % ir 21,4 % lyginant su tais, kurių metabolizmas yra aktyvus.

Prospektyvinių, randomizuotų, kontroliuojamų tyrimų metu, CYP2C19 genotipo įtaka klopidogreliu gydytų pacientų klinicinei baigčiai įvertinta nebuvo. Buvo atliktos 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 norint nustatyti menkai metabolizuojančiųjų baigties skirtumus.

Specialios pacientų grupės

Veiklaus klopidogrelio metabolito farmakokinetika specialiosioms pacientų grupėms nėra žinoma.

Inkstų veiklos sutrikimai

Kartotinais vartojant po 75 mg klopidogrelio per parą, kai inkstų veikla labai sutrikusi (kreatinino klirensas nuo 5 iki 15 ml/min), ADP sukelta trombocitų agregacija slopinama mažiau (25 %) negu sveikų žmonių organizme, tačiau kraujavimo laikas pailgėja panašiai kaip ir sveikiems žmonėms, vartojantiems po 75 mg klopidogrelio per parą. Be to, klinikiškai visi pacientai vaistinių preparatą toleruoja gerai.

Kepenų veiklos sutrikimai

Kartotinais 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 vyravimas, 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 klinikinį reiškinį rezultatams.

Acetilsalicilo rūgštis (ASR)

Absorbcija

Absorbuota DuoPlavin sudėtyje esanti 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 jungiasi su plazmos baltymais, bet jos jungimasis priklauso nuo koncentracijos (netiesinis). Esant mažai koncentracijai (< 100 mikrogramų/ml) maždaug 90 % salicilo rūgštis yra susijungusi su albuminiais. Salicilo rūgštis gerai pasiskirsto visuose organizmo audiniuose ir skysčiuose, įskaitant centrinę nervų sistemą, motinos pieną ir vaisiaus audinius.

Biotransformacija ir eliminacija

DuoPlavin sudėtyje esanti ASR yra greitai plazmoje hidrolizuojama į salicilo rūgštį, ASR 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. DuoPlavin sudėtyje esančios salicilo rūgštis 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 rūgštis 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 terapines dozes, šlapime randama maždaug 10 % jos pašalintos salicilo rūgštis pavidalu, 75 % salicilurinės rūgštis pavidalu, 10 % salicilo rūgštis fenol- ir 5 % acil-gliukuronidų pavidalu.

Remiantis abiejų sudėtyje esančių veikliųjų medžiagų farmakokinetika ir metabolizmo savybėmis, kliniškai reikšminga farmakokinetinė sąveika nėra tikėtina.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Klopidogrelis

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

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

Pelėms duodant klopidogrelio 78 savaites, o žiurkėms – 104 savaites dozėmis iki 77 mg/kg per parą (t. y. mažiausiai 25 kartus didesnėmis negu žmonių vartojama gydomoji 75 mg paros dozė), jokio 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 vaistinio preparato ar jo metabolitų patenka į pieną. Dėl to gali pasireikšti tiesioginis (lengvas toksinis) arba netiesioginis (bloginantis pieno skonį) vaistinio preparato poveikis.

Acetilsalicilo rūgštis

Vienos 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 formalijų 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 mirštamumą. Be to, gyvūnams, kurie gavo prostaglandinų sintezės inhibitorių organogenezės laikotarpiu, padidėjo įvairių apsigimimų, įskaitant širdies ir kraujagyslių, dažnis.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Šerdis

Manitolis (E421)

Makrogolis 6000

Mikrokristalinė celiuliozė

Mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė

Kukurūzų krakmolai

Hidrintas ricinų aliejus

Stearino rūgštis

Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis

DuoPlavin 75 mg/75 mg plėvele dengtos tabletės

Plėvelė

Laktozė monohidratas

Hipromeliozė (E464)

Titano dioksidas (E171)

Triacetinas (E1518)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

DuoPlavin 75 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės

Plėvelė

Laktozė monohidratas

Hipromeliozė (E464)

Titano dioksidas (E171)

Triacetinas (E1518)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Poliravimo medžiaga

Karnaubo vaškas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

DuoPlavin 75 mg/75 mg plėvele dengtos tabletės

14, 28, 30 ar 84 plėvele dengtos tabletės aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse, kurios sudėtos į kartono dėžutę.

DuoPlavin 75 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės

14, 28 ar 84 plėvele dengtos tabletės aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse, kurios sudėtos į kartono dėžutę.

30x1, 50x1, 90x1 ar 100x1 plėvele dengta tabletė aliuminio folijos dalomosiose lizdinėse plokštelėse, kurios sudėtos į kartono dėžutę.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

DuoPlavin 75 mg/75 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/10/619/001 – dėžutės po 14 plėvele dengtų tablečių aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse
EU/1/10/619/002 – dėžutės po 28 plėvele dengtas tabletes aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse
EU/1/10/619/003 – dėžutės po 30x1 plėvele dengta tabletė aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse
EU/1/10/619/004 – dėžutės po 50x1 plėvele dengta tabletė aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse
EU/1/10/619/005 – dėžutės po 84 plėvele dengtas tabletes aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse
EU/1/10/619/006 – dėžutės po 90x1 plėvele dengta tabletė aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse
EU/1/10/619/007 – dėžutės po 100x1 plėvele dengta tabletė aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse
EU/1/10/619/015 – dėžutės po 30 plėvele dengtų tablečių aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

DuoPlavin 75 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/10/619/008 – dėžutės po 14 plėvele dengtų tablečių aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse
EU/1/10/619/009 – dėžutės po 28 plėvele dengtas tabletes aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse
EU/1/10/619/010 – dėžutės po 30x1 plėvele dengta tabletė aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse
EU/1/10/619/011 – dėžutės po 50x1 plėvele dengta tabletė aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse
EU/1/10/619/012 – dėžutės po 84 plėvele dengtas tabletes aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse
EU/1/10/619/013 – dėžutės po 90x1 plėvele dengta tabletė aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse
EU/1/10/619/014 – dėžutės po 100x1 plėvele dengta tabletė aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2010 m. kovo 15 d.

Paskutinio perregistravimo data 2014 m. lapkričio mėn. 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambarès et Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex
Prancūzija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

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

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

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Nereikia.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DuoPlavin 75 mg/75 mg plėvele dengtos tabletės
clopidogrelum / acidum acetylsalicylicum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir hidrinto ricinų aliejaus.
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30x1 plėvele dengta tabletė
50x1 plėvele dengta tabletė
84 plėvele dengtos tabletės
90x1 plėvele dengta tabletė
100x1 plėvele dengta tabletė
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

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

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

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

Atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/619/001 14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/10/619/002 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/10/619/003 30x1 plėvele dengta tabletė
EU/1/10/619/004 50x1 plėvele dengta tabletė
EU/1/10/619/005 84 plėvele dengtos tabletės
EU/1/10/619/006 90x1 plėvele dengta tabletė
EU/1/10/619/007 100x1 plėvele dengta tabletė
EU/1/10/619/015 30 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTAS**

DuoPlavin 75 mg/75 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ / 14, 28 ar 84 tabletės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DuoPlavin 75 mg/75 mg tabletės
clopidogrelum / acidum acetylsalicylicum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Sanofi Winthrop Industrie

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

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

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ / 30, 30x1, 50x1, 90x1 ar 100x1 tablečių

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DuoPlavin 75 mg/75 mg tabletės
clopidogrelum / acidum acetylsalicylicum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Sanofi Winthrop Industrie

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DuoPlavin 75 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės
clopidogrelum / acidum acetylsalicylicum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir hidrinto ricinų aliejaus.
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30x1 plėvele dengta tabletė
50x1 plėvele dengta tabletė
84 plėvele dengtos tabletės
90x1 plėvele dengta tabletė
100x1 plėvele dengta tabletė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

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

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

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

Atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/619/008 14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/10/619/009 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/10/619/010 30x1 plėvele dengta tabletė
EU/1/10/619/011 50x1 plėvele dengta tabletė
EU/1/10/619/012 84 plėvele dengtos tabletės
EU/1/10/619/013 90x1 plėvele dengta tabletė
EU/1/10/619/014 100x1 plėvele dengta tabletė

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTAS**

DuoPlavin 75 mg/100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ / 14, 28 ar 84 tabletės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DuoPlavin 75 mg/100 mg tabletės
clopidogrelum / acidum acetylsalicylicum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Sanofi Winthrop Industrie

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

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

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ / 30x1, 50x1, 90x1 ar 100x1 tablečių

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DuoPlavin 75 mg/100 mg tabletės
clopidogrelum / acidum acetylsalicylicum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Sanofi Winthrop Industrie

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

DuoPlavin 75 mg/75 mg plėvele dengtos tabletės

DuoPlavin 75 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės

klopidogrelis (*clopidogrelum*) / acetilsalicilo rūgštis (*acidum acetylsalicylicum*)

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 DuoPlavin ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant DuoPlavin
3. Kaip vartoti DuoPlavin
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti DuoPlavin
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra DuoPlavin ir kam jis vartojamas

DuoPlavin, kurį sudaro klopidogrelis ir acetilsalicilo rūgštis (ASR), priklauso grupei vaistų, vadinamų antitrombocitiniais vaistais. Trombocitai yra labai mažos kraujo plokštelės, kurios sulimpa kraujui krešant. Neleisdami joms sulipti kai kuriose kraujagyslėse, kurios vadinamos arterijomis, antitrombocitiniai vaistai mažina galimybę susidaryti kraujo krešuliams (pasireikšti procesui, kuris vadinasi aterotrombozė).

DuoPlavin skirtas suaugusiems žmonėms, kad nesusidarytų kraujo krešulių sukietėjusiose arterijose, kurie gali sukelti aterotrombozinius reiškinius (insultą, miokardo infarktą ar net mirtį).

Jums paskirtas DuoPlavin, kurį sudaro du skirtingi vaistai, klopidogrelis ir ASR, kad apsaugotų nuo kraujo krešulių susidarymo, nes Jums anksčiau jau buvo stiprus krūtinės skausmas, vadinamas nestabilia krūtinės angina arba širdies smūgiu (miokardo infarktas). Gydydamas tokią būklę, gydytojas į užsikūšusią ar susiaurėjusią arteriją gali įstatyti stentą, kad būtų atkurta veiksminga kraujotaka.

2. Kas žinotina prieš vartojant DuoPlavin

DuoPlavin vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija klopidogreliui, acetilsalicilo rūgščiai (ASR) arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra alergija kitiems nesteroidiniams vaistams nuo uždegimo, 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 DuoPlavin 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 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).
- jeigu Jūsų smegenų arterijoje yra kraujo krešulys (Jūs ištiko išeminis insultas), kuris susidarė per pastarąsias septynias dienas;
- sergate inkstų arba kepenų liga;
- jeigu anksčiau sirgote astma arba buvo alerginių reakcijų, įskaitant alergiją bet kuriam vaistui, kuriuo gydoma Jūsų liga;
- jeigu sergate podagra;
- jeigu vartojate alkoholį, kadangi padidėja kraujavimo ir virškinimo trakto pažeidimo rizika;
- jei Jums pasireiškė būklė, vadinama gliukozės-6-fosfatdehidrogenazės trūkumu (angl. *G6PD*), kadangi galima ypatingos formos anemijos (mažo raudonųjų kraujo ląstelių kiekio) rizika.

Kol vartojate DuoPlavin:

- Jūs turite pasakyti gydytojui
 - jeigu Jums planuojama daryti 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), kai atsiranda karščiavimas ir kraujosruvos po oda, kurios gali atrodyti kaip raudoni taškėliai, be to gali būti arba gali ir nebūti be priežasties didžiulis nuovargis, sumišimas, odos ar akių pageltimas (gelta) (žr. 4 skyrių).
- Jeigu įsipjovėte ar susižeidėte, tai gali sąlygoti šiek tiek ilgesnį negu įprastai kraujavimą. Tai susiję su vaisto veikimo mechanizmu, nes jis apsaugo nuo kraujo krešulių susidarymo. Mažos žaizdelės, pavyzdžiui, įsipjovus skutantis, rūpesčių nekeltų. 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.
- Turite nedelsdami pasakyti gydytojui, jeigu Jums pasireiškia reakcijos į vaistą su eozinofilija ir sisteminiiais simptomais (*DRESS*) simptomai ar požymiai, pvz., į gripą panašūs simptomai ir išbėrimas su karščiavimu, padidėjusiais limfmazgiais ir tam tikros baltųjų kraujo ląstelių rūšies kiekio padidėjimu (eozinofilija). Kiti nenormalūs kraujo tyrimų rezultatai gali būti (bet ne tik) padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Vaikams ir paaugliams

DuoPlavin nėra skirtas vartoti vaikams ir jaunesniems negu 18 metų paaugliams. Yra galimas ryšys tarp acetilsalicilo rūgšties (ASR) ir Reye's sindromo, jei vaistai, kurių sudėtyje yra acetilsalicilo rūgšties, skiriami vaikams ar paaugliams, sergantiems virusine infekcija. Reye's sindromas yra labai reta liga, galinti nulemti mirtį.

Kiti vaistai ir DuoPlavin

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kai kurie vaistai gali keisti DuoPlavin veikimą, ir atvirkščiai.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate:

- vaistų, galinčių didinti kraujavimo riziką, pvz.:
 - geriamųjų antikoagulantų (kraujo krešumą mažinančių vaistų);
 - ASR ar kitų nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, paprastai vartojamų gydyti raumenų ar sąnarių uždegimines ir (arba) skausmingas būkles;

- hepariną arba kokį kitą švirkščiamą kraujo krešumą mažinantį vaistą;
- tiklopidiną ar kitų trombocitų agregaciją slopinančių vaistų;
- selektyvių serotonino reabsorbcijos inhibitorių (įskaitant, bet neapsiribojant fluoksetinu ar fluvoksaminu), paprastai vartojamų depresijai gydyti;
- rifampicino (jo vartojama sunkioms infekcijoms gydyti);
- omeprazolą arba ezomeprazolą, vaistus, skrandžio veiklos sutrikimams gydyti;
- metotreksatą, kuris vartojamas sunkiai sąnarių ligai (reumatoidiniam artritui) ar sunkiai odos ligai (psoriazei) gydyti;
- acetazolamidą, kuris vartojamas glaukomai (padidėjusiam akispūdžiui) arba epilepsijai gydyti arba šlapimo išsiskyrimui skatinti;
- probenecidą, benzobromaroną ar sulfpirazoną, kurie vartojami podagrai gydyti;
- flukonazolą arba varikonazolą, vaistus, kurie vartojami grybelinėms infekcijoms gydyti;
- efavirenzą arba tenofovirą, ar kitų antiretrovirusinių vaistų (vartojamų gydyti nuo ŽIV infekcijos);
- valpro rūgštį, valproatą ar karbamazepiną, vaistus, kurie vartojami kai kurioms epilepsijos formoms gydyti;
- skiepus nuo vėjaraupių, t. y. vaistus, vartojamus vėjaraupių arba juostinės pūslelinės profilaktikai, 6 savaičių laikotarpiu nuo DuoPlavin vartojimo, arba jeigu sergate aktyviais vėjaraupiais ar juostine pūsleline (žr. 2 skyriaus poskyrį „Vaikams ir paaugliams“);
- moklobemidą, vartojamą depresijai gydyti;
- repaglinidą, vaistą vartojamą cukriniam diabetui gydyti;
- paklitakselį, vaistą vartojamą vėžiui gydyti;
- nikorandilį, vaistą vartojamą širdies sutrikimo sukeltam krūtinės skausmui gydyti;
- opioidus: gydymo klopidogreliu laikotarpiu gydytoją apie tai būtina informuoti prieš skiriant bet kokį opioidą (jį vartojama stipriam skausmui malšinti);
- rozuvastatiną (jo vartojama cholesterolio kiekiui mažinti).

DuoPlavin vartojimo metu kitų vaistų, kurių sudėtyje yra klopidogrelio, 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

DuoPlavin trečiąjį nėštumo trimestrą vartoti negalima.

Pirmojo bei antrojo nėštumo trimestrų metu pageidautina šio vaisto nevartoti.

Jei esate nėščia arba įtariate, jog pastojote, prieš vartodama DuoPlavin pasakykite apie tai gydytojui arba vaistininkui. Jei pastojote vartodama DuoPlavin, nedelsdama kreipkitės į gydytoją, nes nėštumo metu DuoPlavin vartoti nerekomenduojama.

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

DuoPlavin nepaveikia Jūsų gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus.

DuoPlavin sudėtyje yra laktozės

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

DuoPlavin sudėtyje yra hidrinto ricinų aliejaus

Jis gali sukelti skrandžio veiklos sutrikimus ar viduriavimą.

3. Kaip vartoti DuoPlavin

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

Rekomenduojama dozė yra viena DuoPlavin tabletė per parą, kurią reikia nuryti užgeriant stikline vandens, neatsižvelgiant į valgi.

Vartokite vaistą kasdien reguliariai tuo pačiu paros laiku.

Priklausomai nuo Jūsų būklės, gydytojas nuspręs, kiek laiko Jums reikia vartoti DuoPlavin. Jei Jums kada nors yra buvęs miokardo infarktas, šis vaistas Jums turi būti skirtas vartoti bent keturias savaites. Bet kuriuo atveju, vartokite DuoPlavin tol, kol gydytojas jį skirs.

Ką daryti pavartojus per didelę DuoPlavin dozę

Dėl didesnio kraujavimo pavojaus reikia kreiptis į gydytoją arba artimiausią skubios medicininės pagalbos tarnybą.

Pamiršus pavartoti DuoPlavin

Jei užmiršote išgerti DuoPlavin tabletę, 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.

14, 28 ar 84 tablečių pakuotėje ant lizdinės plokštelės esančiame kalendoriuje galite pažymėti datą, kada paskutinį kartą išgėrėte DuoPlavin tabletę.

Nustojus vartoti DuoPlavin

Nenutraukite gydymo, kol gydytojas nepatars to padaryti. Prieš nutraukiant arba pratęsiant gydymą, kreipkitės į gydytoją.

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.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pajutote ar pastebėjote:

- karščiavimą, infekcinės ligos požymius arba didelį nuovargį. Tokie simptomai gali atsirasti sumažėjus kai kurių kraujo ląstelių;
- kepenų veiklos sutrikimo požymių, pvz., odos ir (arba) akių pageltimą (geltą), kurie gali būti susiję su kraujavimu, atsirandančiu po oda raudonų taškelių pavidalu ir (ar) sumišimas (žr. 2 skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“);
- burnos ištinimą arba odos pažeidimus, tokius kaip bėrimas, niežulys, pūslės odoje. Tai gali būti alergijos požymiai;
- sunkią reakciją, pažeidžiančią odą, kraują ir vidaus organus (*DRESS*) (žr. 2 skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Dažniausias nepageidaujamas poveikis, vartojant DuoPlavin, yra kraujavimas. Gali kraujuoti į skrandį ar žarnyną, atsirasti kraujosruvos, hematomos (neįprastas kraujavimas ar kraujosruvos odoje), kraujavimas iš nosies, kraujas šlapime. Retais atvejais gali atsirasti kraujavimas akyje, į kaukolės ertmę (ypač senyviems pacientams), į plaučius ar sąnarius.

Ką daryti, jei vartodami DuoPlavin ilgai 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

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

Viduriavimas, pilvo skausmas, virškinimo sutrikimas ar rėmens graužimas.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

Galvos skausmas, skrandžio opa, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, dujų kaupimasis skrandyje ar žarnyne, išbėrimai, niežėjimas, svaigulys, dilgčiojimo ir tirpimo jausmas.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

Galvos sukimasis, krūtų padidėjimas vyrams.

Labai reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

Gelta (odos ir (arba) akių pageltimas), 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 apalpinimas), burnos ištinimas, pūslių atsiradimas odoje, alergija odoje, burnos uždegimas (stomatitas), kraujospūdžio sumažėjimas, sumišimas, haliucinacijos, sąnarių skausmas, raumenų skausmas, maisto skonio jutimo sutrikimai arba skonio jutimo išnykimas, smulkiųjų kraujagyslių uždegimas.

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

Opos prakiurimas, skambėjimas ausyse, klausos praradimas, staigios pavojingos gyvybei alerginės arba padidėjusio jautrumo reakcijos su krūtinės arba pilvo skausmu, inkstų liga, mažas cukraus kiekis kraujyje, podagra (skausminga ištinusių sąnarių būklė, kurią sukelia šlapimo rūgšties kristalai), alergijos maistui pasunkėjimas, ypatinga anemijos forma (mažas raudonųjų ląstelių kiekis kraujyje) (žr.2 skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“), patinimas.

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 arba vaistininkui. 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 DuoPlavin

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinių plokštelių nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

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

DuoPlavin sudėtis

DuoPlavin 75 mg/75 mg plėvele dengtos tabletės

Veikliosios medžiagos yra klopidoirelis ir acetilsalicilo rūgštis (ASR). Kiekvienoje tabletėje yra 75 mg klopidoirelio (vandenilio sulfato pavidalu) ir 75 mg acetilsalicilo rūgšties.

Pagalbinės medžiagos:

- Tabletės šerdyje: manitolis (E421), makrogolis 6000, mikrokristalinė celiuliozė, mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė, kukurūzų krakmolos, hidrintas ricinų aliejus (žr. 2 skyrių „DuoPlavin sudėtyje yra hidrinto ricinų aliejaus“), stearino rūgštis ir koloidinis silicio dioksidas, bevandenis.
- Tabletės plėvelėje: laktozė monohidratas (žr. 2 skyrių „DuoPlavin sudėtyje yra laktozės“), hipromeliozė (E464), titano dioksidas (E171), triacetinas (E1518) ir geltonasis geležies oksidas (E172).
- Poliravimo medžiaga: karnaubo vaškas.

DuoPlavin 75 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės

Veikliosios medžiagos yra klopidoirelis ir acetilsalicilo rūgštis (ASR). Kiekvienoje tabletėje yra 75 mg klopidoirelio (vandenilio sulfato pavidalu) ir 100 mg acetilsalicilo rūgšties.

Pagalbinės medžiagos:

- Tabletės šerdyje: manitolis (E421), makrogolis 6000, mikrokristalinė celiuliozė, mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė, kukurūzų krakmolos, hidrintas ricinų aliejus (žr. 2 skyrių „DuoPlavin sudėtyje yra hidrinto ricinų aliejaus“), stearino rūgštis ir koloidinis silicio dioksidas, bevandenis.
- Tabletės plėvelėje: laktozė monohidratas (žr. 2 skyrių „DuoPlavin sudėtyje yra laktozės“), hipromeliozė (E464), titano dioksidas (E171), triacetinas (E1518) ir raudonasis geležies oksidas (E172).
- Poliravimo medžiaga: karnaubo vaškas.

DuoPlavin išvaizda ir kiekis pakuotėje

DuoPlavin 75 mg/75 mg plėvele dengtos tabletės

DuoPlavin 75 mg/75 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra ovalios, šiek tiek abipus išgaubtos, geltonos, vienoje jų pusėje įspaustas skaičius „C75“, kitoje – skaičius „A75“. Jos tiekiamos kartono dėžutėse supakuotos:

- 14, 28, 30 ir 84 tabletės aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse
- 30x1, 50x1, 90x1 ir 100x1 tabletė aliuminio folijos dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

DuoPlavin 75 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės

DuoPlavin 75 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra ovalios, šiek tiek abipus išgaubtos, rausvos, vienoje jų pusėje įspaustas skaičius „C75“, kitoje – skaičius „A100“.

Jos tiekiamos kartono dėžutėse supakuotos:

- 14, 28 ir 84 tabletės aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse
- 30x1, 50x1, 90x1 ir 100x1 tabletė aliuminio folijos perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas
Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

Gamintojas
Sanofi Winthrop Industrie
1, Rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc cedex
Prancūzija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536 389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

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

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