

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 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 48 mg laktozės.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 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 48 mg laktozės ir 0,81 mg Allura Red AC.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg / 75 mg plėvele dengtos tabletės  
Geltonos, ovalo formos, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės (maždaug 14,5 mm x 7,4 mm), kurių vienoje pusėje įspausta „CA2“, o kitoje – „M“.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg / 100 mg plėvele dengtos tabletės  
Rausvos, ovalo formos, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės (maždaug 14,8 mm x 7,8 mm), kurių vienoje pusėje įspausta „CA3“, o kitoje – „M“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan skirtas antrinei aterotrombozės reiškinių profilaktikai suaugusiems pacientams, kurie jau vartoja klopidogrelį kartu su acetilsalicilo rūgštimi (ASR). Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan yra fiksuotų dozių sudėtinis vaistinis preparatas, skirtas tęsti gydymą, kai yra:

- nesusijęs su ST segmento pakilimu ūminis širdies vainikinių kraujagyslių sindromas (nestabili krūtinės angina arba miokardo infarktas be -Q-bangos), įskaitant pacientus, kuriems po perkutaninės vainikinių kraujagyslių procedūros įstatomas stentas;
- ūminis miokardo infarktas su ST segmento pakilimu terapiniu būdu gydytiems pacientams, kuriems tinkamas gydymas trombolize.

Daugiau duomenų pateikta 5.1 skyriuje.

## 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

### Dozavimas

*Suaugusiesiems ir senyviems pacientams*

#### Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg / 75 mg plėvele dengtos tabletės

Skiriama 75 mg /75 mg Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan dozė vieną kartą per parą.

#### Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg / 100 mg plėvele dengtos tabletės

Skiriama 75 mg /100 mg Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan dozė vieną kartą per parą.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan fiksuotų dozių derinys skiriamas po pradinės klopidogrelio prisotinimo dozės, vartotos kartu su acetilsalicilo rūgštimi, ir pakeičia atskirus klopidogrelio ir ASR vaistinius preparatus.

- *Pacientams, kenčiantiems nuo ūminio vainikinių kraujagyslių sindromo, nesusijusio su ST segmento pakilimu* (nestabili krūtinės angina arba miokardo infarktas be-Q-bangos): optimali gydymo trukmė formaliai nenustatyta. Klinikiniais tyrimais pagrįsta gydymo trukmė – iki 12 mėnesių, didžiausia nauda nustatyta trečiąjį mėnesį (žr. 5.1 skyrių). Jei Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan vartojimas yra nutraukiamas, pacientams gali būti naudinga tęsti gydymą vienu antitrombocitiniu vaistiniu preparatu.
- *Pacientams, sergantiems ūminiu miokardo infarktu su ST segmento pakilimu*: gydymą reikia pradėti kaip galima anksčiau nuo simptomų pradžios ir tęsti ne mažiau kaip keturias savaites. Klopidogrelio ir ASR derinio vartojimo ilgiau kaip keturias savaites nauda tokiems pacientams netirta (žr. 5.1 skyrių). Jei Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan vartojimas yra nutraukiamas, pacientams gali būti naudinga tęsti gydymą vienu antitrombocitiniu vaistiniu preparatu.

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*

Klopidogrelio / acetilsalicilo rūgšties saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų, neištirti. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan jiems vartoti nerekomenduojama.

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan reikia skirti atsargiai.

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 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, Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan skirti draudžiama, jei yra:

- Padidėjęs jautrumas veikliajai 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 ši 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). Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan, 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 serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI), arba stipriais CYP2C19 induktoriais, trombolizininiais vaistiniais preparatais arba kitais vaistiniais preparatais, susijusiais su kraujavimo rizika, pvz., pentoksifilinu (žr. 4.5 skyrių). 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan ir geriamuosius antikoaguliantus nerekomenduojama, nes gali sustiprėti kraujavimas (žr. 4.5 skyrių).

Prieš numatomą operaciją ir prieš pradėdamas vartoti bet kokius naujus vaistinius preparatus, pacientas turi pasakyti gydytojui ir odontologui, kad vartoja Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan. Jei pacientą numatoma operuoti, reikia nuspręsti, ar nereiktų gydymo sudėtinu antitrombocitiniu vaistiniu preparatu pakeisti antitrombocitinio vaistinio preparato monoterapija. Jei gydymą Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan reikia laikinai nutraukti, tą reikia padaryti likus 7 dienoms iki operacijos.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan gali ilgiau kraujuoti ir kad jis praneštų gydytojui apie bet kokią neįprastą (pagal vietą arba trukmę) kraujavimą.

#### *Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP)*

Pavartoję klopidogrelį, 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 klopidogrelį pasireiškusią 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 klopidogrelio 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 klopidogrelio derinys padidina stiprų kraujavimą. Todėl toks gydymo papildymas turi būti daromas labai atsargiai, išskyrus kliniškai situacijas, kuriose šio derinio nauda yra įrodyta.

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

Farmakogenetika. Pacientai, kurių CYP2C19 metabolizmas yra menkas, vartojant klopidogrelį rekomenduojamomis dozėmis, aktyvaus klopidogrelio metabolito susidaro mažiau ir jo poveikis trombocitų funkcijai būna silpnesnis. Atlikus tyrimus galima nustatyti paciento CYP2C19 genotipą.

Kadangi CYP2C19 iš dalies verčia klopidogrelį jo veikliu metabolitu, tikėtina, kad šio fermento aktyvumą slopinančių vaistinių preparatų vartojimas gali sumažinti veiklaus klopidogrelio metabolito koncentraciją. Klinikinė šios sąveikos reikšmė nežinoma. Dėl atsargumo 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 klopidogrelio 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 klopidogreliu kartu su vaistiniaisiais preparatais, kurie yra CYP2C8 substratai (žr. 4.5 skyrių).

#### *Kryžminės reakcijos vartojant tienopiridinų*

Būtina įvertinti, ar pacientui nebuvo pasireiškusių padidėjusio jautrumo tienopiridinams (pvz., klopidogreliui, tiklopidinui, prazugreliui) reakcijų, kadangi gauta duomenų apie kryžmines reakcijas vartojant tienopiridinų (žr. 4.8 skyrių). Tienopiridinai gali sukelti lengvų ir sunkių alerginių reakcijų, pvz., išbėrimą, angioneurozinę edemą ar hematologinių kryžminių reakcijų, tokių kaip trombocitopenija ir neutropenija. Jei pacientui jau buvo pasireiškusi alerginė ir (arba) hematologinė reakcija į vieną tienopiridiną, tokios pačios ar kitokios reakcijos į kitą 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 klopidogrelio ir ASR derinį vartojant kartu su alkoholiu (ypač jei alkoholio vartojama nuolat arba dideliais kiekiais) kyla virškinimo trakto pažeidimo ir kraujavimo rizika (žr. 4.5 skyrių).

#### *Virškinimo traktas (VT)*

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 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 lemti 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*

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

Vienoje šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg / 100 mg plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra Allura red AC, kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

### **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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan ir geriamųjų antikoagulantų 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 savarankiško poveikio hemostazei.

#### *Glikoproteino IIb/IIIa inhibitoriai*

Pacientams, gydomiems glikoproteino IIb/IIIa inhibitoriais, Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

#### *Heparinas*

Atliekant klinikinį tyrimą su sveikais tiriamaisiais, dėl vartojamo klopidogrelio nereikėjo mažinti heparino dozės, klopidogrelis nekeitė heparino poveikio kraujo krešumui. Kartu vartojamas heparinas nekeitė klopidogrelio slopinamojo poveikio trombocitų agregacijai. Vis dėlto galima Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan ir heparino farmakodinaminė sąveika, didinanti kraujavimo pavojų, todėl kartu vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

#### *Tromboliziniai vaistiniai preparatai*

Kartu vartojamų klopidogrelio, specifiskai fibriną veikiančių bei kitokių trombolizinių vaistinių preparatų ir heparino grupės preparatų saugumas buvo vertinamas tyrimo su ūminį miokardo infarktą patyrusiais pacientais metu. Kliniskai reikšmingo kraujavimo atsiradimo dažnis buvo panašus į nustatytą kartu vartojant trombolizinių vaistinių preparatų ar heparino ir ASR (žr. 4.8 skyrių). Klopidogrelio /acetilsalicilo rūgšties vartojimo su kitais trombolizininiais 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, padidino kraujo praradimą dėl slapto kraujavimo iš virškinimo trakto. Dėl to vartoti kartu su NVNU (įskaitant Cox-2 inhibitorius) 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 abejonės, ar galima *ex vivo* duomenis ekstrapoliuoti klinicinei situacijai reiškia, kad negalima daryti tvirtų išvadų apie pastovų ibuprofeno vartojimą, ir manoma, kad atsitiktinis ibuprofeno pavartojimas jokio kliniškai reikšmingo poveikio nesukels (žr. 5.1 skyrių).

#### *Metamizolas*

Kartu vartojamas metamizolas gali sumažinti ASR poveikį trombocitų agregacijai. Todėl ši derinį reikia vartoti atsargiai pacientams, vartojantiems mažas ASR dozes kardioprotekcijai.

#### *SSRI*

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

#### *Gydymas kitais vaistiniais preparatais ir klopidogreliu*

##### *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 klopidogrelį iš dalies metabolizuoja į jo aktyvų metabolitą, tikėtina, kad šio fermento aktyvumą slopinančių vaistinių preparatų vartojimas gali sumažinti aktyvaus klopidogrelio metabolito koncentraciją. Klinikinė šios sąveikos reikšmė nežinoma. Dėl atsargumo kartu vartoti stiprių ar vidutinio stiprumo CYP2C19 inhibitorių neturėtų būti skiriama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaistiniai preparatai, kurie yra stiprūs arba vidutinio stiprumo CYP2C19 inhibitoriai, yra, pvz., omeprazolas ir ezomeprazolas, fluvoksaminas, fluoksetinas, moklobemidas, vorikonazolas, flukonazolas, tiklopidinas, karbamazepinas ir efavirencas.

##### *Protonų siurblio inhibitoriai (PSI)*

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

Tiek stebėjimo, tiek ir klinikinių tyrimų metu gauti prieštaringi duomenys dėl šios farmakokinetinės (FK) ir farmakodinaminės (FD) sąveikos klinikinės reikšmės pagrindinių širdies ir kraujagyslių reiškinų atsiradimui. Dėl atsargumo neturėtų būti kartu vartojama omeprazolo ar ezomeprazolo (žr. 4.4 skyrių).

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

Aktyvaus metabolito koncentracija kraujyje 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 rezultatai rodo, kad klopidogrelį galima vartoti su pantoprazolu.

Nėra įrodymų, kad kiti skrandžio sulčių rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai, tokie kaip H<sub>2</sub>-bloktoriai ar antacidiniai preparatai, veikia klopidogrelio antitrombotinį 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 silpnėsi trombcitų agregacijos slopinimas. Nors šių duomenų klinikinė reikšmė neaiški, gauta pavienių pranešimų apie ŽIV užsikrėtusius pacientus, gydytus ritonaviru sustiprinta ART, kuriems pašalinus kraujagyslės obstrukciją pasireiškė pakartotinės okliuzijos reiškinių arba trombozinių reiškinių taikant įsotinamąjį gydymą klopidogreliu. Kartu vartojant klopidogrelį ir ritonavirą, gali susilpnėti vidutinis trombcitų slopinimas. 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 reikšmingos farmakodinaminės sąveikos nepastebėta. Klopidogrelio farmakodinaminiam aktyvumui taip pat nedarė reikšmingos įtakos kartu su juo vartojamas fenobarbitalis ar estrogenas.

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).

*ASR deriniai su kitais vaistiniais preparatais*

Buvo pastebėta ASR sąveika su toliau išvardytais 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan reikia skirti atsargiai, nes jis gali slopinti metotreksato inkstų klirensą, o tai galėtų lemti toksinį poveikį kaulų čiulpams.

Tenofoviras

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

Valproinė rūgštis

Jei kartu vartojama salicilatų ir valproinės rūgšties, gali sumažėti valproinės rūgšties jungimasis su baltymais ir būti slopinamas valproinės rūgšties metabolizmas, todėl gali padidėti bendras ir nesusisijungusios (laisvos) valproinės rūgšties kiekis kraujo serume.

Vakcina nuo vėjaraupių

Po skiepijimo vėjaraupių vakcina pacientams salicilatų rekomenduojama nevartoti šešias savaites.

Vėjaraupių infekcijos laikotarpiu pavartojus salicilatų pasireiškė 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 (ASR) ir lizino acetilsalicilatą (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 (veikiančių priešūždegimiškai) sąveikos su šiais vaistiniais preparatais: angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais, fenitoinu, betablokatoriais, diuretikais ir per burną vartojamais 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 nuolat 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 vartojo įvairių vaistinių preparatų, tarp jų ir diuretikų, betablokatorių, AKF inhibitorių, kalcio antagonistų, cholesterolio kiekį mažinančių vaistinių preparatų, vainikines kraujagysles plečiančių vaistinių preparatų, vaistinių preparatų diabetui gydyti (įskaitant insuliną), vaistinių preparatų nuo epilepsijos, GPIIb/IIIa antagonistų, tačiau kliniškai reikšmingos nepageidaujamos sąveikos įrodymų negauta.

Išskyrus anksčiau pateiktą specifinę informaciją apie vaistinių preparatų sąveiką, Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan ir kai kurių kitų dažniausiai skiriamų aterotromboze sergantiems pacientams vaistinių preparatų sąveikos tyrimų neatlikta.

Kaip ir kitų P2Y12 inhibitorių atveju, kartu vartojami opioidų agonistai gali pavėlinti arba sumažinti klopidogrelis absorbciją greičiausiai dėl sulėtėjusio skrandžio ištuštinimo. Šio reiškinio klinikinė svarba nežinoma. Pacientams, kuriems yra ūminis koronarinis sindromas ir kuriems reikia vartoti morfino ar kitų opioidų agonistų, reikia apsvarstyti skirti parenterinių antitrombocitinių vaistinių preparatų.

#### Rozuvastatinas

Nustatyta, kad pacientų organizme klopidogrelis didina rozuvastatino ekspoziciją 2 kartus (AUC) ir 1,3 karto ( $C_{max}$ ), kai pavartojama 300 mg klopidogrelis dozė, ir 1,4 karto (AUC) be poveikio  $C_{max}$ , kai kartotinai vartojama 75 mg klopidogrelis dozė.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

Klinikinių duomenų apie klopidogrelis / acetilsalicilo rūgšties vartojimą nėštumo metu nėra. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan nėštumo pirmųjų dviejų trimestrų metu vartoti negalima, nebent klinikinė moters būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti klopidogreliu / ASR.

Kadangi Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sudėtyje yra ASR, jo negalima vartoti trečiąjį nėštumo trimestrą.

### Klopidogrelis:

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

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar pogimdyminiam vystymuisi nerodo (žr. 5.3 skyrių).

#### ASR

Mažos dozės (mažesnės kaip 100 mg per parą):

Klinikiniai tyrimai rodo, jog 100 mg per parą dozės yra saugios ribotam vartojimui akušerijoje, reikalaujančiam specialaus stebėjimo.

100–500 mg per parą dozės:

Klinikinės patirties, vartojant 100 mg – 500 mg per parą dozes, 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 inhibitoriaus 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 rūgštis vartoti nerekomenduojama, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Jei acetilsalicilo rūgštį vartoja moteris, mėginanti 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 pieną. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad klopidogrelis išsiskiria į pieną. ASR į motinos pieną išsiskiria nedideliais kiekiais. Gydymo Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan metu žindymą reikia nutraukti.

#### Vaisingumas

Duomenų, kad klopidogrelis / acetilsalicilo rūgštis veiktų vaisingumą, nėra. Tyrimų su gyvūnais metu nenustatyta, kad klopidogrelis turėtų įtakos vaisingumui. Nežinoma, ar Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan esanti ASR dozė turi įtakos vaisingumui.

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### *Saugumo duomenų santrauka*

Klopidogrelio saugumas buvo vertintas klinikinių tyrimų metu tiriant daugiau nei 42 000 pacientų, iš jų daugiau kaip 30 000 vartojo klopidogrelį ir ASR kartu, o daugiau nei 9 000 pacientų buvo gydomi 1-erius metus ar ilgiau. Toliau aptartos kliniškai svarbios nepageidaujamos reakcijos, stebėtos keturių

pagrindinių klinikinių tyrimų – CAPRIE (šiuose tyrimuose vienas klopido grelis lygintas su ASR), CURE, CLARITY ir COMMIT (šiuose tyrimuose klopido grelio ir ASR derinys palygintas su viena ASR) – metu. Bendrai paėmus tyrimo CAPRIE metu 75 mg klopido grelio dozės per parą poveikis buvo panašus į 325 mg ASR dozės poveikį ir nepriklausė nuo amžiaus, lyties ar rasės. Be klinikinių tyrimų patirties, buvo gauta ir savarankiškų pranešimų apie nepageidaujamas reakcijas.

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

Tyrimo CAPRIE duomenimis, bendrasis kraujavimo dažnis gydant klopido greliu arba ASR buvo 9,3 %. Sunkių atvejų dažnis buvo panašus tiek gydant klopido greliu, tiek ASR.

Tyrimo CURE duomenimis, per pirmąsias 7 dienas po vainikinių arterijų šuntavimo operacijos stipraus kraujavimo atvejų vartojusiems klopido grelio ir ASR derinį nepadaugėjo, kai gydymas buvo nutrauktas daugiau kaip prieš 5 dienas iki operacijos. Kai 5 dienas iki šuntavimo operacijos toliau buvo tęsiamas gydymas, gausiai kraujavo 9,6 % klopido greliu ir ASR bei 6,3 % placebo ir ASR gydytų pacientų.

Tyrimo CLARITY metu tiriamųjų, vartojusių klopido greli ir ASR, grupėje bet koks kraujavimas buvo nustatytas dažniau negu tik ASR vartojusių grupėje. Stipraus kraujavimo dažnis šiose grupėse buvo panašus. Tai atitiko ir pacientų pogrupiuose, į kuriuos jie buvo suskirstyti pagal tyrimo pradžios duomenis, ir pagal fibrinolizinių gydymą ar gydymą heparinu.

Tyrimo COMMIT metu stipraus kraujavimo ne į smegenis ir kraujavimo į smegenis bendras dažnis buvo mažas ir panašus abiejose grupėse.

#### *Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje*

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant vien klopido greli, vien ASR arba klopido greli kartu su ASR klinikinių tyrimų metu arba pastebėtos vaistiniame preparate esant rinkoje, pateiktos toliau lentelėje. Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas ( $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas ( $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), retas ( $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ), labai retas ( $< 1/10000$ ), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Dažnas</b>	<b>Nedažnas</b>	<b>Retas</b>	<b>Labai retas, dažnis nežinomas</b>
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija	Neutropenija, įskaitant sunkią neutropeniją	Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP) (žr. 4.4 skyrių), kaulų čiulpu nepakankamumas*, aplazinė anemija, pancitopenija, bicitopenija*, agranulocitozė, sunki trombocitopenija, įgyta hemofilija A, granulocitopenija, anemija, hemolizinė anemija, pasireiškusi pacientams, kurių organizme trūksta gliukozės-6-fosfatdehidrogenazės (angl. G6PD)* (žr. 4.4 skyrių)

Organų sistemų klasė	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas, dažnis nežinomas
Širdies sutrikimai				Kounis sindromas (vazospastinė alerginė krūtinės angina / alerginis miokardo infarktas), pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijai į acetilsalicilo rūgštį* arba klopidogrelį**
Imuninės sistemos sutrikimai				Anafilaksinis šokas*, seruminė liga, anafilaktoidinės reakcijos, kryžminės padidėjusio jautrumo vaistiniam preparatui reakcijos vartojant tienopiridinų (pvz., tiklopidino, prazugrelio) (žr. 4.4 skyrių)**, insulino autoimuninis sindromas, kuris gali sukelti sunkią hipoglikemiją, ypač HLA DRA4 potipį turintiems pacientams (jis dažnesnis japonų populiacijoje)**, alerginių simptomų, kuriuos sukėlė maistiniai alergenai, pasunkėjimas*
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai				Hipoglikemija*, podagra* (žr. 4.4 skyrių)
Psichikos sutrikimai				Haliucinacijos, sumišimas
Nervų sistemos sutrikimai		Kraujavimas į kaukolės ertmę (kai kurie atvejai buvo mirtini, ypač senyviems pacientams), galvos skausmas, parestezijos, galvos svaigimas		Skonio jutimo sutrikimai, ageuzija
Akių sutrikimai		Kraujavimas į akis (junginėje, akyje, tinklainėje)		
Ausų ir labirintų sutrikimai			Galvos sukimasis	Klausos praradimas* ar spengimas ausyse*
Kraujagyslių sutrikimai	Kraujosruva			Sunkus kraujavimas, kraujavimas iš operacinės žaizdos, vaskulitas (įskaitant Henocho-Šionleino [Henoch-Schönlein] purpurą*), hipotenzija

Organų sistemų klasė	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas, dažnis nežinomas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kraujavimas iš nosies			Kraujavimas į kvėpavimo takus (kraujas skrepliuose, kraujavimas į plaučius), bronchospazmas, intersticinis pneumonitas, nekardiogeninė plaučių edema, jei vaistinio preparato vartojama ilgai ir atsiranda acetilsalicilo rūgšties sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų*, eozinofilinė pneumonija
Virškinimo trakto sutrikimai	Kraujavimas į virškinimo traktą, viduriavimas, pilvo skausmas, dispepsija	Skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opa, gastritas, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, vidurių pūtimas	Kraujavimas į retroperitoninį tarpą	Kraujavimas į virškinimo traktą ir retroperitoninį tarpą (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*
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*

Organų sistemų klasė	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas, dažnis nežinomas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Kraujosruvos	Išbėrimas, niežulys, kraujavimas iš odos (purpura)		Pūslinis dermatitas (toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso-Džonsono [Stevens-Johnson] sindromas, daugiaformė eritema, ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė [angl. <i>acute generalised exanthematous pustulosis</i> , AGEP]), angioneurozinė edema, vaistinių preparatų sukeltas padidėjęs jautrumo sindromas, vaistinių preparatų sukeltas išbėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. <i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i> , DRESS), eritematozinis išbėrimas arba eksofoliacija, 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
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Hematurija		Inkstų nepakankamumas*, ūminis inkstų nepakankamumas (ypač pacientams, kuriems diagnozuotas inkstų funkcijos sutrikimas, širdies dekomensacija, nefritinis sindromas arba kurie kartu vartoja diuretikų)*, 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 įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

## **4.9 Perdozavimas**

### Klopidogrelis

Perdozavus klopidogrelio, gali pailgėti kraujavimo laikas ir dėl to prasidėti kraujavimo komplikacijos. Pastebėjus kraujavimą reikia pradėti tinkamą gydymą. Priešnuodžio klopidogrelio farmakologiniam poveikiui nerasta. Jei reikia nedelsiant koreguoti pailgėjusį kraujavimo laiką, klopidogrelio poveikį gali panaikinti trombocitų perpylimas.

### ASR

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

Esant sunkiai intoksikacijai, atsiranda sunkūs rūgščių-šarmų pusiausvyros sutrikimai. Atsiradusi hiperventiliacija sukelia kvėpavimo alkalozę. Dėl kvėpavimo centro slopinimo pasireiškia kvėpavimo acidozė. Taip pat dėl esamų salicilatų pasireiškia metabolinė acidozė. Atsižvelgiant į tai, kad vaikams, kūdikiams ir mažiems vaikams dažniausiai pastebima vėlyvos stadijos intoksikacija, jiems jau būna pasireiškusi acidozė.

Taip pat gali pasireikšti šie simptomai: hipertermija ir prakaitavimas, sukeliantis dehidrataciją, neramumas, traukuliai, haliucinacijos ir 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, viršijanti 300 mg/l (1,67 mmol/l), rodo intoksikaciją.

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

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

Pavartojus toksišnę dozę, būtina hospitalizacija. Esant vidutinei intoksikacijai, reikia stengtis sukelti vėmimą. Jei nepavyksta to padaryti, reikia praplauti skrandį. Tada galima skirti aktyvuotos anglies (adsorbento) ir natrio sulfato (vidurius laisvinančio preparato). 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*

Klopidogrelis yra vaistinio preparato pirmtakas, kurio vienas iš metabolitų slopina trombocitų agregaciją. Norint gauti aktyvų metabolitą klopidogrelis turi būti metabolizuojamas CYP450 fermentų, kurie slopina trombocitų agregaciją. Klopidogrelio aktyvus metabolitas pasirinktinai slopina adenosindifosfato (ADP) jungimąsi prie trombocitų P2Y<sub>12</sub> 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, klopidogrelis slopina ir kitų agonistų sukeltą trombocitų agregaciją.

Kadangi aktyvus klopidogrelio metabolitas susidaro dėl CYP450 fermentų poveikio, o kai kurie iš jų yra polimorfiniai arba gali būti slopinami kitų vaistinių preparatų, todėl ne visiems pacientams trombocitų agregacija bus tinkamai slopinama.

### *Farmakodinaminis poveikis*

Kartotinės 75 mg klopidogrelio paros dozės smarkiai slopina ADP sukeltą trombocitų agregaciją jau pirmąją parą, šis poveikis palaipsniui stiprėjo ir pusiausvyrinę koncentraciją pasiekia 3 ir 7 parą. Esant pusiausvyrinei koncentracijai, vartojant 75 mg paros dozę agregacija nuslopinama vidutiniškai 40–60 %. Nutraukus gydymą per 5 paras trombocitų agregacija ir kraujavimo laikas paprastai palaipsniui grįžo į pradinį lygį.

Acetilsalicilo rūgštis mažina trombocitų agregaciją negrįžtamai slopindama prostaglandinų ciklooksigenazę ir taip sumažindama tromboksano A<sub>2</sub>, 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 abejonės, ar galima *ex vivo* duomenis ekstrapoliuoti klinikinei situacijai reiškia, kad negalima daryti tvirtų išvadų apie reguliarių ibuprofeno vartojimą, ir manoma, kad atsitiktinis ibuprofeno pavartojimas jokio kliniškai reikšmingo poveikio nesukels.

### *Klinikinis veiksmingumas ir saugumas*

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

CURE tyrime dalyvavo 12 562 pacientai, kuriems pasireiškė nesusijęs su ST segmento pakilimu ūminis vainikinių arterijų sindromas (nestabili krūtinės angina arba miokardo infarktas be-Q-bangos) ir nuo paskutinio krūtinės skausmo priepuolio su išemija simptomų pradžios nebuvo praėjusios 24 valandos. Pacientams turėjo būti arba EKG pokyčių, rodančių naują išemiją, arba bent dukart padidėjęs, lyginant su viršutine normos riba, širdies fermentų ar troponino I arba T kiekis. Randomizuoti pacientai buvo gydomi klopidogreliu (300 mg prisotinimo doze, paskui po 75 mg per parą) ir ASR (75–325 mg per parą) (6 259 pacientai) arba vien ASR (6 303 pacientai) (75–325 mg per parą) kartu su kitais įprastiniais vaistinėmis preparatais. Gydymo trukmė – iki vienerių metų. Tyrimo CURE metu 823 pacientai (6,6 %) kartu buvo gydomi GPIIb/IIIa receptorių antagonistais. Heparinai gydyti daugiau kaip 90 % pacientų ir heparinų vartojimas kartu reikšmingai nekeitė santykinio kraujavimo dažnio nei klopidogrelio ir ASR deriniu gydomiems, nevien ASR gydomiems pacientams.

Klopidogrelio ir ASR deriniu gydytų pacientų, kuriems pasireiškė pagrindinė vertinamoji baigtis (kardiovaskulinė [KV] mirtis, miokardo infarktas [MI] arba insultas), buvo 582 (9,3 %), o ASR gydytų

pacientų – 719 (11,4 %); santykinė rizika (SR) klopidogrelio ir ASR deriniu gydytiems pacientams sumažėjo 20 % (95 % PI 10–28 %,  $p = 0,00009$ ) (santykinė rizika sumažėjo 17 %, kai pacientai buvo gydomi konservatyviai, 29 % – kai buvo atliekama PTKA su stentu ar be jo, ir 10 % – kai buvo atliekama vainikinių arterijų šuntavimo [angl. *coronary artery bypass graft, CABG*]). Naujų širdies ir kraujagyslių reiškinių (pagrindinių vertinamųjų baigčių) išvengta, santykinė rizika sumažėjo 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), atitinkamai per 0–1, 1–3, 3–6, 6–9 ir 9–12 tyrimo mėnesius. Po 3 mėnesių gydymo klopidogreliu ir ASR nauda toliau nedidėjo, o kraujavimų pavojus išliko (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimo CURE metu, vartojant klopidogrelį sumažėjo poreikis gydyti trombolizininiais vaistinėmis preparatais (santykinės rizikos sumažėjimas (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), klopidogrelio ir ASR derinio grupėje buvo 1 035 (16,5 %), o ASR grupėje – 1 187 (18,8 %); santykinė rizika klopidogrelio ir ASR deriniu gydytiems pacientams sumažėjo 14 % (95 % PI 6–21 %,  $p = 0,0005$ ). Ši nauda daugiausia priklausė nuo statistškai reikšmingo MI atvejų sumažėjimo (287 atvejai [4,6 %] klopidogrelio ir ASR derinio grupėje ir 363 atvejai [5,8 %] ASR grupėje). Įtakos pakartotinės hospitalizacijos dėl nestabilios krūtinės anginos dažniui nepastebėta.

Rezultatai, gauti vertinant populiaciją pagal įvairius požymius (pvz., nestabilią krūtinės anginą arba MI be Q-bangos, mažą ir didelį rizikos lygį, cukrinį diabetą, revaskuliarizacijos būtinumą, amžių, lytį ir kt.), atitiko pagrindinės analizės rezultatus. 2172 pacientų (17 % visų CURE dalyvavusių pacientų), kuriems buvo įstatytas stentas (Stent-CURE), *post-hoc* duomenų analizė parodė, kad klopidogreliu gydytiems pacientams pasireiškė reikšmingas SRS, lyginant su placebo vartojusiais pacientais: 26,2 %, vertinant kompleksinę pagrindinę vertinamąją baigtį (mirtį nuo širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų, MI, insultą), bei 23,9 %, vertinant antrąją kompleksinę pagrindinę vertinamąją baigtį (mirtį nuo širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų, MI, insultą ar į gydymą nereaguojančią išemiją). Be to, minėtiems pacientams nekilo jokių ypatingų problemų klopidogrelio saugumo. Duomenys, gauti analizuojant šio pogrupio rezultatus, jie atitiko bendrus tyrimo rezultatus.

Klopidogrelio saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems ūminiu MI su ST segmento pakilimu, buvo vertintas 2 atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamų dvigubai koduotų klinikinių tyrimų CLARITY ir COMMIT metu.

Į tyrimą CLARITY buvo įtrauktas 3491 pacientas, kuriems nuo MI su ST pakilimu pradžios buvo praėję ne daugiau kaip 12 valandų ir kuriems buvo planuojama skirti gydymą trombolize. Pacientai vartojo klopidogrelį (300 mg prisotinimo dozė, po to 75 mg dozė vieną kartą per parą,  $n = 1 752$ ) ir ASR arba vien ASR ( $n = 1 739$ , nuo 150 iki 325 mg prisotinimo dozė, po to nuo 75 iki 162 mg dozė per parą), fibrinolizinį vaistinį preparatą ir, kai tiko, hepariną. Pacientai buvo stebimi 30 dienų. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo prieš išrašant atliktoje angiogramoje matomas infarktą sukėlusios užsikimšusios arterijos vaizdas, mirtis arba prieš vainikinių arterijų angiografiją pasikartojęs MI. Pacientams, kuriems angiografija atlikta nebuvo, pirminis tyrimo tikslas buvo mirtis arba iki 8-os dienos ar iki išrašymo iš ligoninės pasikartojęs MI. 19,7 % pacientų populiacijos buvo moterys, 29,2 % – 65 metų ir vyresni pacientai. Iš viso 99,7 % pacientų skirta fibrinolitikų (fibrinui specifiskų – 68,7 %, fibrinui nespecifiskų – 31,1 %), 89,5 % – heparino, 78,7 % – beta blokatorių, 54,7 % – AKF inhibitorių ir 63 % – statinų.

Penkiolika procentų (15,0 %) klopidogrelio ir ASR grupės pacientų ir 21,7 % vien ASR grupės pacientų pasiekė pirminę vertinamąją baigtį, tai sudaro 6,7 % absoliutųjį sumažėjimą ir 36 % tikimybės sumažėjimą klopidogrelio naudai (95 % PI: 24,47 %;  $p < 0,001$ ) daugiausia dėl mažiau užsikimšusių infarktą sukėlusiu arterijų. Ši nauda buvo tokia pat visuose iš anksto numatytuose pogrupiuose, įskaitant pogrupius pagal pacientų amžių ir lytį, infarkto vietą ir vartotos fibrinolizės ar heparino tipą.

Į 2×2 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 kojų blokada), simptomų pradžios buvo praėjusios ne daugiau kaip 24 valandos. Pacientai 28 dienas arba iki išrašymo iš ligoninės buvo gydomi klopido greliu (75 mg per parą, n = 22 961) ir ASR (162 mg per parą) arba vien ASR (162 mg per parą, n = 22 891). Komplexinės pagrindinės vertinamosios baigtys buvo bet kokios priežasties nulemta mirtis ir pirmasis infarkto pasikartojimas, insulto ar mirties pasireiškimas. Tiriamųjų populiaciją sudarė 27,8 % moterų, 58,4 % – 60 metų ir vyresnių pacientų (26 % – 70 metų ir vyresni), 54,5 % pacientų gavo fibrinolitikų.

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

### Gydymo P2Y<sub>12</sub> slopinančiomis medžiagomis mažinimas esant ūminiam vainikinių arterijų sindromui (ŪVAS)

Gydymo stipresnio poveikio P2Y<sub>12</sub> receptorių inhibitoriumi keitimas į gydymą klopido greliu kartu su aspirinu po ūminės ŪVAS fazės tirtas dviejų atsitiktinių imčių tyrėjų inicijuotų tyrimų (TIT), TOPIC ir TROPICAL-ACS, metu, vertinant klinikinių baigčių duomenis.

Klinikinė stipresnio poveikio P2Y<sub>12</sub> inhibitorių tikagreloro ir prazugreloro nauda, nustatyta jų pagrindinių klinikinių tyrimų metu, yra susijusi su reikšmingu kartotinių išemijos reiškiniais (įskaitant ūminę ir poūmę stento trombozę (ST), miokardo infarktą (MI) ir ūminę revaskuliarizaciją) rizikos sumažėjimu. Nors palankus išemijos reiškiniai riziką mažinantis poveikis išliko nepakitęs 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 stipresnio poveikio P2Y<sub>12</sub> 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 reiškiniai išlaikant veiksmingumą.

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

Į šį atsitiktinių imčių atvirąjį tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems pasireiškė ŪVAS ir kuriems reikėjo atlikti perkutaninę vainikinių arterijų intervenciją (PVAI). Aspiriną ir stipresnio poveikio P2Y<sub>12</sub> blokatorių vartojantys pacientai, kuriems vieną mėnesį neatsirado nepageidaujamų reiškiniai, vietoj minėtų vaistinių preparatų pradėjo vartoti fiksuotą dozių aspirino ir klopido grelio derinį (susilpnintas dvigubas antitrombocitinis gydymas [angl. *de-escalated dual antiplatelet therapy* 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-ose grupėse buvo panašios.

Pagrindinė vertinamoji baigtis (ją sudarė kardiovaskulinė mirtis, insultas, skubi revaskuliarizacija ir  $\geq 2$  klasės kraujavimas pagal BARC [kraujavimo akademinis tyrimų konsorciūmas, 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 reikšminga skirtumą daugiausia lėmė mažesnis kraujavimo reiškiniai skaičius; išemijos baigčių dažnis nesiskyrė (p = 0,36), o  $\geq 2$  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 = 130), arba 5 mg, arba 10 mg prazugrelio per parą (0–7 dienomis), vėliau gydymą silpninant ir vartojant 75 mg klopidogrelio per parą (8–14 dienomis) (n = 1306) derinyje su ASR (< 100 mg per parą). 14 dieną buvo atliktas trombocitų funkcijos tyrimas (TFT). 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  $\geq 46$  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 klopidogrelio paros doze. Taigi, valdomo gydymo silpninimo grupės pacientai vartojo arba prazugrelį (40 %), arba klopidogrelį (60 %). Visi pacientai tęsė aspirino vartojimą ir buvo stebimi vienerius metus.

Pagrindinė vertinamoji baigtis (sudėtinis kardiovaskulinės mirties, MI, insulto ir  $\geq 2$  klasės kraujavimo pagal BARC klasifikaciją dažnis per 12 mėnesių) buvo pasiekta ir parodė ne prastesnį poveikį. Reiškinyms 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 reiškinų rizikos padidėjimo (2,5 % gydymo silpninimo grupėje, palyginti su 3,2 % kontrolinėje grupėje; p neprastesnis negu = 0,0115), nei antrinės vertinamosios baigties  $\geq 2$  klasės kraujavimo pagal BARC klasifikaciją rizikos padidėjimo (5 % gydymo silpninimo grupėje, palyginti su 6 % kontrolinėje grupėje (p = 0,23)). Kumuliacinis visų kraujavimo reiškinų (1–5 klasės pagal BARC klasifikaciją) dažnis buvo 9 % (114 reiškinų) gydymo silpninimo grupėje, palyginti su 11 % (137 reiškiniai) kontrolinėje grupėje (p = 0,14).

#### *Vaikų populiacija*

Europos vaistų agentūra at nuo įpareigojimo pateikti referencinio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra klopidogrelio / acetilsalicilo rūgšties, tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis, gydant vainikinių kraujagyslių aterosklerozę (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Klopidogrelis

#### *Absorbcija*

Vienkartinai ir kartotinai geriamas po 75 mg per parą klopidogrelis greitai absorbuojamas. Didžiausia nepakitusio klopidogrelio koncentracija kraujo 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, absorbuojama bent 50 % vaistinio preparato.

#### *Pasiskirstymas*

Klopidogrelis ir pagrindinis cirkuliuojantis (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 vykstanti 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 aktyvus klopidogrelio metabolitas – tiolio darinys. Aktyvus metabolitas susidaro daugiausia veikiant CYP2C19 ir prisidedant keliems kitiems CYP fermentams, įskaitant CYP1A2, CYP2B6 ir CYP3A4. Aktyvus tiolio metabolitas (išskirtas *in vitro*) greitai ir negrįžtamai jungiasi prie trombocitų receptorių, todėl slopina jų agregaciją.

Po vienkartinės 300 mg klopido grelio įsotinimo dozės ir keturias dienas vartotos 75 mg palaikomosios dozės nustatyta, kad aktyvaus metabolito  $C_{max}$  yra dvigubai didesnis.  $C_{max}$  pasiekama vidutiniškai po 30–60 minučių po dozės pavartojimo.

#### *Eliminacija*

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

#### *Farmakogenetika*

CYP2C19 dalyvauja susidarant aktyviam metabolitui ir 2-okso-klopido grelio tarpiniam metabolitui. Remiantis *ex vivo* trombocitų agregacijos tyrimo rezultatais, klopido grelio aktyvaus metabolito farmakokinetika ir antitrombocitinis veiksmingumas skiriasi priklausomai nuo CYP2C19 genotipo.

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, kuriam būdingas menkas metabolizmas, turės du netekusius funkcijos alelius, kurie apibūdinti anksčiau. 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 ir po to 75 mg per parą dozes arba 600 mg ir po to 150 mg per parą dozes (susidarė pusiausvyrinė koncentracija).

Esminio aktyvaus metabolito ekspozicijos ir vidutinio trombocitų agregacijos slopinimo (TAS) skirtumo tarp labai stipraus, stipraus ir vidutinio metabolizmo grupių nepastebėta. Blogai metabolizuojančiųjų grupėje aktyvaus metabolito ekspozicija sumažėjo 63–71 % lyginant su stipriai metabolizuojančių grupė. Po 300 mg/75 mg dozių vartojimo, antitrombocitinis atsakas silpnai metabolizuojančių grupėje sumažėjo – vidutinis TAS (5  $\mu$ M ADP) 24 % (po 24 valandų) ir 37 % (5 diena) lyginant su stipriai metabolizuojančių TAS (39 % [po 24 valandų] ir 58 % [5 diena]) ir vidutiniškai metabolizuojančių TAS (37 % [po 24 valandų] ir 60 % [5 diena]). Silpnai metabolizuojančių 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 diena), tai yra didesnis nei silpnai metabolizuojančių 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 klopido greliu gydytų stabilios būklės asmenų meta-analizė parodė, kad aktyvaus metabolito poveikis sumažėjo 28 % asmenų, kurių metabolizmas vidutiniškas ir 72 %, kurių metabolizmas yra silpnas, o trombocitų agregacijos slopinimas (5  $\mu$ M ADP) sumažėjo atitinkamai 5,9 % ir 21,4 % lyginant su tais, kurių metabolizmas yra stiprus.

Prospektyvinių atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų metu, CYP2C19 genotipo įtaka klopido greliu gydytų pacientų klinicinei baigčiai įvertinta nebuvo. Buvo atliktos retrospektyvinės analizės, tačiau siekiant įvertinti šį poveikį tik tiems klopido greliu 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 silpnas, nustatyti dažnesni širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai (mirtis, miokardo infarktas ir insultas) arba stentų trombozės, lyginant su stipriai metabolizuojančiais.

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

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 silpnai metabolizuojančių baigties skirtumus.

### Ypatingos pacientų grupės

Aktyvaus klopidogrelio metabolito farmakokinetika ypatingoms pacientų grupėms nėra žinoma.

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

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 požiūriu visi pacientai vaistinių preparatą toleruoja gerai.

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

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 klinikiškai reikšmingiems rezultatams.

### Acetilsalicilo rūgštis (ASR)

#### *Absorbicija*

Absorbuota Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sudėtyje esanti ASR hidrolizuojama į salicilo rūgštį, kurios didžiausia koncentracija plazmoje susidaro praėjus 1 valandai po dozės pavartojimo; praėjus 1,5–3 valandoms po dozės pavartojimo ASR koncentracija plazmoje iš esmės nebuvo nustatyta.

#### *Pasiskirstymas*

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

#### *Biotransformacija ir eliminacija*

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 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 mg iki 100 mg. Salicilo rūgštis iš pradžių kepenyse konjuguojama susidarant salicilurinei rūgščiai, fenolio gliukuronidui, acilgliukuronidui ir keletui kitų mažiau svarbių metabolitų.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sudėtyje esančios salicilo rūgšties pusinis eliminacijos laikas plazmoje yra maždaug 2 valandos. Salicilato metabolizmas yra prisotinamas, o bendrasis organizmo klirensas, didėjant koncentracijai serume, mažėja dėl riboto kepenų gebėjimo sintetinti tiek salicilurinę

rūgštį, tiek fenolio gliukuronidą. Pavartojus toksines dozes (10–20 g), pusinis eliminacijos laikas plazmoje gali pailgėti iki daugiau kaip 20 valandų. Vartojant dideles ASR dozes, salicilo rūgšties pašalinimas atitinka zero-order kinetiką (t.y., eliminacijos dydis yra pastovus palyginti su koncentracija plazmoje), o menamas pusinis eliminacijos laikas yra 6 valandos ar daugiau. Nepakitusio vaistinio preparato veikliosios medžiagos šalinimas per inkstus priklauso nuo šlapimo pH. Kai šlapimo pH tampa didesnis už 6,5, laisvo salicilato inkstų klirensas padidėja nuo < 5 % iki > 80 %. Vartojant terapines dozes, šlapime randama maždaug 10 % jos pašalintos salicilo rūgšties pavidalu, 75 % salicilurinės rūgšties pavidalu, 10 % salicilo rūgšties fenol- ir 5 % acilgliukuronidų pavidalu.

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

### 5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

#### Klopidogrelis

Atliekant ikiklinikinius tyrimus su žiurkėmis ir babuinais, dažniausiai pastebėtas poveikis buvo kepenų pokyčiai. Jie pasireiškė esant mažiausiai 25 kartus didesnėms dozėms nei žmonėms gydyti vartojamą 75 mg paros dozė; kepenų pokyčius sukėlė poveikis vaistinį preparatą metabolizuojantiems kepenų fermentams. Žmonėms, vartojusiems gydomąją 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 žymėtu 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 formalių ASR kancerogeniškumo tyrimų neatlikta, nustatyta, kad jis neaktyvina navikų.

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**

#### *Tabletės branduolys*

Mikrokristalinė celiuliozė  
Laktozė  
Kroskarmeliozės natrio druska  
Hidroksipropilceliuliozė  
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas  
Talkas  
Hidrintas ricinų aliejus  
Pregelifikuotas krakmolos  
Stearino rūgštis  
Geltonasis geležies oksidas (E172)

#### *Plėvelė*

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

Hipromeliozė  
Triacetinas  
Talkas  
Polivinilo alkoholis (iš dalies hidrolizuotas)  
Titano dioksidas (E171)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Glicerolio monokaprilokapratas (E422)  
Natrio laurilsulfatas

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

Hipromeliozė  
Triacetinas  
Talkas  
Polivinilo alkoholis (iš dalies hidrolizuotas)  
Titano dioksidas (E171)  
Allura Red AC (E129)  
Glicerolio monokaprilokapratas (E422)  
Natrio laurilsulfatas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

Lizdinės plokštelės: 2 metai  
Buteliai: 15 mėnesių

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

28 ar 30 plėvele dengtų tablečių aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse su drėgmę absorbuojančios medžiagos sluoksniu.

28 ar 30 plėvele dengtų tablečių aliuminio folijos perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse su drėgmę absorbuojančios medžiagos sluoksniu.

100 plėvele dengtų tablečių DTPE buteliuke su baltu nepermatomu užsukamu polipropileno dangteliu ir indukciniu sandarinimo įdėklų iš aliuminio bei drėgmę absorbuojančia medžiaga.

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**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Airija

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

EU/1/19/1395/001 – Dėžutė, kurioje yra 28 plėvele dengtos tabletės aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

EU/1/19/1395/002 - Dėžutė, kurioje yra 30 plėvele dengtų tablečių aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

EU/1/19/1395/003 – Dėžutė, kurioje yra 28x1 plėvele dengtos tabletės (daloma plokštelė) aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

EU/1/19/1395/004 - Dėžutė, kurioje yra 30x1 plėvele dengtų tablečių (daloma plokštelė) aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

EU/1/19/1395/005 – Dėžutė, kurioje yra DTPE buteliukas su 100 plėvele dengtų tablečių

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

EU/1/19/1395/006 - Dėžutė, kurioje yra 28 plėvele dengtos tabletės aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

EU/1/19/1395/007 - Dėžutė, kurioje yra 30 plėvele dengtų tablečių aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

EU/1/19/1395/008 - Dėžutė, kurioje yra 28x1 plėvele dengtos tabletės (daloma plokštelė) aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

EU/1/19/1395/009 - Dėžutė, kurioje yra 30x1 plėvele dengtų tablečių (daloma plokštelė) aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

EU/1/19/1395/010 - Dėžutė, kurioje yra DTPE buteliukas su 100 plėvele dengtų tablečių

### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2020 m. sausio 9 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 (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

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

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

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories trading as Mylan Dublin, 35/36  
Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Airija

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, Komárom, H-2900, Vengrija

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

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

### **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg / 75 mg plėvele dengtos tabletės  
clopidogrelum / acidum acetylsalicylicum

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

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

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.  
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

##### *Lizdinės plokštelės*

28 plėvele dengtų tablečių

30 plėvele dengtų tablečių

##### *Dalomosios lizdinės plokštelės*

28 × 1 plėvele dengta tabletė

30 × 1 plėvele dengta tabletė

##### *Buteliukai*

100 plėvele dengtų tablečių

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.  
Sausiklio valgyti negalima.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/19/1395/001 – Dėžutė, kurioje yra 28 plėvele dengtos tabletės aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse  
EU/1/19/1395/002 - Dėžutė, kurioje yra 30 plėvele dengtų tablečių aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse  
EU/1/19/1395/003 – Dėžutė, kurioje yra 28x1 plėvele dengtos tabletės (daloma plokštelė) aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse  
EU/1/19/1395/004 - Dėžutė, kurioje yra 30x1 plėvele dengtų tablečių (daloma plokštelė) aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse  
EU/1/19/1395/005 – Dėžutė, kurioje yra DTPE buteliukas su 100 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 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

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg / 75 mg plėvele dengtos tabletės  
clopidogrelum / acidum acetylsalicylicum

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

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

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės.  
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

100 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Sausiklio valgyti negalima.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/19/1395/005

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTAS**

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

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg / 75 mg tabletės

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg / 100 mg plėvele dengtos tabletės  
clopidogrelum / acidum acetylsalicylicum

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

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

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir Allura Red AC.  
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

##### *Lizdinės plokštelės*

28 plėvele dengtų tablečių

30 plėvele dengtų tablečių

##### *Dalomosios lizdinės plokštelės*

28 × 1 plėvele dengta tabletė

30 × 1 plėvele dengta tabletė

##### *Buteliukai*

100 plėvele dengtų tablečių

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/19/1395/006 - Dėžutė, kurioje yra 28 plėvele dengtos tabletės aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

EU/1/19/1395/007 - Dėžutė, kurioje yra 30 plėvele dengtų tablečių aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

EU/1/19/1395/008 - Dėžutė, kurioje yra 28x1 plėvele dengtos tabletės (daloma plokštelė) aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

EU/1/19/1395/009 - Dėžutė, kurioje yra 30x1 plėvele dengtų tablečių (daloma plokštelė) aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse

EU/1/19/1395/010 - Dėžutė, kurioje yra DTPE buteliukas su 100 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 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

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg / 100 mg plėvele dengtos tabletės  
clopidogrelum / acidum acetylsalicylicum

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

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

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės ir Allura Red AC.  
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

100 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Sausiklio valgyti negalima.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/19/1395/010

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTAS**

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

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg / 100 mg tabletės

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **B. PAKUOTĒS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg / 75 mg plėvele dengtos tabletės Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg / 100 mg plėvele dengtos tabletės klopidogrelis/acetilsalicilo rūgštis**

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

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

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

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

#### **1. Kas yra Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan ir kam jis vartojamas**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan, kurio sudėtyje yra klopidogrelio ir acetilsalicilo rūgšties (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).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan skirtas suaugusiems žmonėms, kad sukietėjusiose arterijose nesusidarytų kraujo krešulių, kurie gali sukelti aterotrombozinių reiškinių (insultą, miokardo infarktą ar mirtį).

Jums paskirtas Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan, kurio sudėtyje yra du skirtingi vaistai, klopidogrelis ir ASR, kad apsaugotų nuo kraujo krešulių susidarymo, nes Jums anksčiau jau pasireiškė stiprus krūtinės skausmas, vadinamas nestabilia krūtinės angina arba širdies smūgis (miokardo infarktas). Gydydamas tokią būklę, gydytojas į užsikimšusią ar susiaurėjusią arteriją gali įstatyti stentą, kad būtų atkurta veiksminga kraujotaka.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan**

##### **Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan vartoti negalima**

- 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 apima astmos, slogos ir nosies polipų (tam tikrų išaugų nosyje) derinį;
- 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 pasireiškia kuri nors iš toliau išvardytų būklių, pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan:

- 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 pasireikšti vidinis kraujavimas (kraujavimas į audinius, organus arba sąnarius);
  - neseniai buvote sunkiai susižeidęs;
  - neseniai Jums buvo atlikta operacija (įskaitant dantų);
  - Jums per artimiausias septynias 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), nes yra tam tikros formos anemijos (mažo raudonųjų kraujo ląstelių kiekio) rizika.

Vartodami Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

- 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).
- Taip pat nedelsdami turite pasakyti gydytojui, jeigu pasireiškė būklė, vadinama trombine trombocitopenine purpura (TTP), kai atsiranda karščiavimas ir kraujosruvos po oda, kurios gali atrodyti kaip raudoni taškeliai, be to, be priežasties gali būti arba gali ir nebūti 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. Nesmarkiai įsipjovus ir susižeidus, pavyzdžiui, įsipjovus skutantis, tai dažniausiai nekelia problemų. Vis dėlto, jei Jums neramu dėl kraujavimo, iš karto kreipkitės į gydytoją (žr. 4 skyrių).
- Jūsų gydytojas gali paskirti Jums kraujo tyrimus.

### **Vaikams ir paaugliams**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan nėra skirtas vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 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 sindromas yra labai reta liga, kuri gali būti mirtina.

### **Kiti vaistai ir Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan**

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

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

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate:

- vaistų, galinčių didinti kraujavimo riziką, pvz.:
  - per burną vartojamų antikoagulantų (kraujo krešumą mažinančių vaistų);
  - ASR ar kitų nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, paprastai vartojamų gydyti raumenų ar sąnarių uždegimines ir (arba) skausmingas būkles;
  - heparino arba kokio kito leidžiamąjį kraujo krešumą mažinančio vaisto;
  - tiklopidino, 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 sulfinpirazoną, kurie vartojami podagrai gydyti;
- flukonazolą arba vorikonazolą, vaistus, kurie vartojami grybelinėms infekcijoms gydyti;
- efavirenzą arba tenofovirą, ar kitų antiretrovirusinių vaistų (vartojamų gydyti nuo ŽIV infekcijos);
- valproinę 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 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, kol esate gydomas klopidogreliu, turite informuoti gydytoją, prieš jam skiriant Jums gydymą bet kokiais opioidais (jų vartojama stipriam skausmui malšinti);
- rozuvastatiną (jo vartojama cholesterolio kiekiui mažinti).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 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.

Kartu vartojamas metamizolas (skausmą ir karščiavimą mažinanti medžiaga) gali sumažinti acetilsalicilo rūgšties poveikį trombocitų agregacijai (kraujo ląstelių sulipimui ir kraujo krešulio susidarymui). Todėl šį derinį reikia atsargiai vartoti pacientams, vartojantiems mažas aspirino (acetilsalicilo rūgšties) dozes kardioprotekcijai (širdies apsaugai).

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan trečiąjį nėštumo trimestrą vartoti negalima.

Pirmojo bei antrojo nėštumo trimestrų metu pageidautina šio vaisto nevartoti.

Jei esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, tai prieš vartodama Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jei pastojote vartodama Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan, nedelsdama kreipkitės į gydytoją, nes nėštumo metu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 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**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

### **Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sudėtyje yra laktozės**

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

### **Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sudėtyje yra natrio**

Vienoje šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

### **Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg / 100 mg plėvele dengtose tabletėse yra Allura Red AC**

Allura Red AC gali sukelti alergines reakcijas.

## **3. Kaip vartoti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan**

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

Rekomenduojama dozė yra viena Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan tabletė per parą, kurią reikia nuryti užgeriant stikline vandens, neatsižvelgiant į valgį.

Vartokite vaistą kasdien reguliariai tuo pačiu metu.

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

### **Ką daryti pavartojus per didelę Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan dozę?**

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

### **Pamiršus pavartoti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan**

Jei pamiršote išgerti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 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.

### **Nustojus vartoti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan**

**Nenutraukite gydymo, kol gydytojas nepatars to padaryti.** Prieš nutraukiant arba iš naujo pradėdant 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 Jums pasireiškė:**

- karščiavimas, infekcinės ligos požymiai arba didelis nuovargis. Tokie simptomai gali atsirasti sumažėjus kai kurių kraujo ląstelių;
- kepenų veiklos sutrikimo požymių, pvz., odos ir (arba) akių pageltimas (gelta), kurie gali būti susiję su kraujavimu, atsirandančiu po oda raudonų taškelių pavidalu ir (ar) sumišimas (žr. 2 skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“);
- burnos ištinimas arba odos pažeidimai, tokie kaip bėrimas, niežulys, pūslės odoje. Tai gali būti alergijos požymiai.

**Dažniausias nepageidaujamas poveikis, vartojant Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan, yra kraujavimas.** Gali kraujuoti į skrandį ar žarnyną, atsirasti kraujosruvos, hematomos (neįprastas kraujavimas ar kraujosruvos odoje), kraujavimas iš nosies, kraujas šlapime. Retais atvejais buvo gauta

pranešimų apie kraujavimą į akį, į kaukolės ertmę (ypač senyviems pacientams), į plaučius ar sąnarius.

### **Ką daryti, jei vartodami Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan ilgai kraujuojate**

Jeigu išsipjovėte ar susižeidėte, tai gali sąlygoti šiek tiek ilgesnį negu įprastai kraujavimą. Tai susiję su vaisto veikimo mechanizmu, nes jis apsaugo nuo kraujo krešulių susidarymo. Nesmarkiai išsipjovus ir susižeidus, pavyzdžiui, išsipjovus skutantis, tai dažniausiai nekelia problemų. Tačiau jei Jums kraujavimas kelia nerimą, nedelsdami kreipkitės į gydytoją (žr. 2 skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

### **Kitas šalutinis poveikis:**

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

Viduriavimas, pilvo skausmas, virškinimo sutrikimas ar rėmuo.

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

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

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

Galvos sukimasis, krūtų padidėjimas vyrams.

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

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, generalizuotos alerginės reakcijos (pvz., bendras karščio pojūtis su staiga atsiradusia bloga bendra savijauta ir apalpimas), burnos ištinimas, pūšlių atsiradimas ant odos, odos alergija, burnos uždegimas (stomatitas), kraujospūdžio sumažėjimas, sumišimas, haliucinacijos, sąnarių skausmas, raumenų skausmas, maisto skonio jutimo sutrikimai arba skonio jutimo išnykimas, smulkiųjų kraujagyslių uždegimas.

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

Opos prakiurimas, skambėjimas ausyse, klausos praradimas, staigios pavojingos gyvybei alerginės 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, tam tikra anemijos forma (mažas raudonųjų ląstelių kiekis kraujyje) (žr.2 skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“), patinimas.

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

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti **tiesiogiai naudodamiesi V priede** nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, lizdinės plokštelės arba buteliuko po EXP 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

### **Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sudėtis**

#### Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg / 75 mg plėvele dengtos tabletės

Veikliosios medžiagos yra klopidogrelis ir acetilsalicilo rūgštis. Kiekvienoje tabletėje yra 75 mg klopidogrelio (vandenilio sulfato pavidalu) ir 75 mg acetilsalicilo rūgšties.

Pagalbinės medžiagos:

Tabletės šerdis: mikrokristalinė celiuliozė, laktozė (žr. 2 skyrių „Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sudėtyje yra laktozės“), kroskarmeliozės natrio druska, hidroksipropilceliuliozė, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, talkas, hidrintas ricinų aliejus, pregelifikuotas krakmolos, stearino rūgštis, geltonasis geležies oksidas (E172).

Tabletės plėvelėje: hipromeliozė, triacetinas, talkas, polivinilo alkoholis (dalinai hidrolizuotas), titano dioksidas (E171), glicerolio monokaprilokapratas (E422), natrio laurilsulfatas, geltonasis geležies oksidas (E172).

#### Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg / 100 mg plėvele dengtos tabletės

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

Pagalbinės medžiagos:

Tabletės šerdyje: mikrokristalinė celiuliozė, laktozė (žr. 2 skyrių „Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sudėtyje yra laktozės“), kroskarmeliozės natrio druska, hidroksipropilceliuliozė, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, talkas, hidrintas ricinų aliejus, pregelifikuotas krakmolos, stearino rūgštis, geltonasis geležies oksidas (E172).

Tabletės plėvelėje: hipromeliozė, triacetinas, talkas, poli- (vinilo alkoholis) (dalinau hidrolizuotas), titano dioksidas (E171), glicerolio monokaprilokapratas (E422), natrio laurilsulfatas, Allura Red AC (E129) (žr. 2 skyrių „Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sudėtyje yra Allura Red AC“).

### **Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg / 75 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos, ovalios, šiek tiek abipus išgaubtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas įrašas „CA2“, kitoje – raidė „M“.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg / 100 mg plėvele dengtos tabletės yra rausvos, ovalios, šiek tiek abipus išgaubtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas įrašas „CA3“, kitoje – raidė „M“.

Tabletės tiekiamos supakuotos į lizdines plokšteles po 28 arba 30 tablečių, perforuotas dalomąsias lizdines plokšteles po 28 arba 30 tablečių ar plastikinius buteliukus po 100 tablečių. Buteliukuose yra sausiklio. Sausiklio valgyti negalima.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Airija

**Gamintojai**

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories trading as Mylan Dublin,  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Airija

Mylan Hungary Kft, H-2900 Komárom, Mylan utca 1, Vengrija

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

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

Viatris CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Danmark**

Viatris ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatris Healthcare GmbH  
Tel: 800 0700 800

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

Viatris Pharmaceuticals, S.L.U  
Tel: + 34 900 102 712

**France**

Viatris Santé  
Tél : +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**

Viatris AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. zo.o.  
Tel: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Mylan Healthcare d.o.o  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Viartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Suomi/Finland**

Viartis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: + 357 2220 7700

**Sverige**

Viartis AB  
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**Latvija**

Mylan Healthcare  
Tel: +371 676 055 80

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}**

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