

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg apvalkotās tabletes
Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 75 mg klopidogrela (hidrogēnsulfāta veidā) (*clopidogrelum*) un 75 mg acetilsalicilskābes (ASS) (*acidum acetylsalicylicum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 48 mg laktozes.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 75 mg klopidogrela (hidrogēnsulfāta veidā) (*clopidogrelum*) un 100 mg acetilsalicilskābes (ASS) (*acidum acetylsalicylicum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 48 mg laktozes un 0,81 mg alūra sarkano AC.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg apvalkotās tabletes

Dzeltenas, ovālas, abpusēji izliektas aptuveni 14,5 mm × 7,4 mm lielas apvalkotās tabletes, kam vienā pusē ir iegravēts “CA2”, bet otrā pusē — “M”.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg apvalkotās tabletes

Rozā, ovālas, abpusēji izliektas aptuveni 14,8 × 7,8 mm lielas apvalkotās tabletes, kam vienā pusē ir iegravēts “CA3”, bet otrā pusē — “M”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan ir indicēts sekundāru aterotrombotisku notikumu profilaksei pieaugušiem pacientiem, kuri jau lieto gan klopidogrelu, gan ASS. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan ir zāles, kas satur fiksētu devu kombināciju terapijas turpināšanai šādos gadījumos:

- akūts koronārs sindroms bez ST segmenta pacēluma (nestabila stenokardija vai miokarda infarkts bez-Q- zoba), ieskaitot pacientus, kuriem tiek ievietots stents pēc perkutānas koronāras intervences;
- akūts miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu medikamentozī ārstētiem pacientiem, kam piemērota trombolītiska terapija.

Sīkāku informāciju, lūdzu skatīt 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg apvalkotās tabletes

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan jānodod vienu reizi dienā pa 75 mg/75 mg.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg apvalkotās tabletes

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan jānodod vienu reizi dienā pa 75 mg/100 mg.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan fiksētas devas kombināciju lieto pēc terapijas sākšanas ar klopidogrelu un ASS, tos lietojot atsevišķi, un tā aizstāj atsevišķos klopidogrela un ASS līdzekļus.

- *Pacientiem ar akūtu koronāro sindromu bez ST segmenta pacēluma* (nestabilu stenokardiju vai miokarda infarktu bez-Q- zoba): optimālais ārstēšanas ilgums nav formāli noteikts. Klīniskā pētījuma dati apstiprina 12 mēnešu lietošanas ilgumu, un maksimālo ieguvumu novēroja pēc 3 mēnešiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan lietošana tiek pārtraukta, pacientam var būt labvēlīga viena prettrombocītu līdzekļa lietošanas turpināšana.
- *Pacientiem ar akūtu miokarda infarktu ar ST segmenta pacēlumu*: terapija jā sāk, cik ātri iespējams pēc simptomu parādīšanās un jāturpina vismaz četras nedēļas. Ieguvums pēc klopidogrela un ASS kombinācijas četru nedēļu ilgās lietošanas šai indikācijai nav pētīts (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan lietošana tiek pārtraukta, pacientam var būt labvēlīga viena prettrombocītu līdzekļa lietošanas turpināšana.

Ja izlaista devas lietošanas reize:

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

Pediātriskā populācija

Klopidogrela/acetilsalicilskābes drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam vēl nav noskaidrota. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan nav ieteicams šai pacientu grupai.

Nieru darbības traucējumi

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Terapeitiskā pieredze pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ir ierobežota (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tādēļ šiem pacientiem Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan jālieto piesardzīgi.

Aknu darbības traucējumi

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Terapeitiskā pieredze pacientiem ar vieglām līdz vidēji smagām aknu slimībām, kuriem var būt hemorāģiskās diatēzes ar asiņošanu, ir ierobežota (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tādēļ šiem pacientiem Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan jālieto piesardzīgi.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

To var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

Sakarā ar abu aktīvo vielu klātbūtni zāļu sastāvā Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan ir kontrindicēts gadījumos, kad pacientam ir:

- paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- smagi aknu darbības traucējumi;
- aktīva patoloģiska asiņošana, piemēram, peptiska čūla vai intrakraniāla asiņošana.

Turklāt sakarā ar to, ka preparāts satur ASS, tā lietošana ir kontrindicēta arī:

- paaugstinātas jutības pret nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) un astmas sindroma, rinīta un deguna polipu gadījumā. Pacientiem ar jau esošu mastocitozi, kam acetilsalicilskābes lietošana var izraisīt smagas paaugstinātas jutības reakcijas (ietverot cirkulatoru šoku ar pietvīkumu, hipotensiju, tahikardiju un vemšanu);
- smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss <30 ml/min);
- grūtniecības trešajā trimestrī (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asiņošana un hematoloģiski traucējumi

Asiņošanas un hematoloģisku blakusparādību riska dēļ, ja ārstēšanas laikā rodas klīniskie simptomi, kas liecina par asiņošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu), nekavējoties jāapsver asins šūnu skaita noteikšana un/vai citas atbilstošas analīzes. Kā divējādas iedarbības prettrombocītu līdzeklis

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan jālieto uzmanīgi pacientiem, kam var būt palielināts asiņošanas risks traumas, operācijas vai cita patoloģiska stāvokļa dēļ, un pacientiem, kas saņem ārstēšanu ar citiem NPL, tostarp arī Cox-2 inhibitoriem, selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI), spēcīgiem CYP2C19 inducētājiem vai citām zālēm, kuru lietošana saistīta ar asiņošanas risku, piemēram, pentoksifīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Rūpīgi jānovēro, vai pacientiem nerodas asiņošanas pazīmes, tostarp slēpta asiņošana, īpaši pirmo ārstēšanas nedēļu laikā un/vai pēc invazīvām sirds procedūrām vai operācijas. Nav ieteicams vienlaicīgi lietot Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan un perorālos antikoagulantus, jo tas var pastiprināt asiņošanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem pirms jebkādas ķirurģiskas iejaukšanās plānošanas un pirms jebkuru jaunu zāļu lietošanas jāinformē ārstus un zobārstus, ka viņi lieto Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan. Ja nepieciešama plānveida operācija, divkāršas prettrombotiskas terapijas nepieciešamība jāpārskata un jāapsver viena prettrombocītu līdzekļa lietošana. Ja pacientiem īslaicīgi jāpārtrauc prettrombocītu terapija, Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan lietošana jāpārtrauc 7 dienas pirms operācijas.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan pagarina asiņošanas laiku un tas uzmanīgi jālieto pacientiem, kam ir bojājumi ar tieksmi asiņot (īpaši gastrointestināli un intraokulāri).

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

Trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP)

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

Iegūta hemofīlija

Pēc klopidogrela lietošanas ziņots par iegūtu hemofīliju. Gadījumos, kad apstiprināta izolēta aktivētā parciālā tromboplastīna laika (APTL) pagarināšanās, ar vai bez asiņošanas, jāņem vērā iegūtas

hemofilijas iespējamība. Pacienti, kam apstiprināta iegūtas hemofilijas diagnoze, jāpārvalda un jāārstē speciālistiem un jāpārtrauc klopidogrela lietošana.

Nesena, tranzitora išēmijas lēkme vai insults

Ir pierādīts, ka pacientiem ar nesenu, tranzitoru išēmijas lēkmi vai insultu, kuriem pastāv liels atkārtotu išēmijas lēkmju risks, ASS un klopidogrela kombinācijas lietošana pastiprina spēcīgu asiņošanu.

Tādēļ, izņemot klīniskus apstākļus, kad ir pierādīts, ka šī kombinācija sniedz ieguvumu, šāda terapijas shēmas papildināšana ir jāveic piesardzīgi.

Citohroms P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakoģenētiskā ietekme: pacientiem, kas ir vāji CYP2C19 metabolizētāji, ieteikto klopidogrela devu lietošanas laikā veidojas mazāk klopidogrela aktīvā metabolīta un novēro vājāku ietekmi uz trombocītu funkciju. Ir pieejamas testu metodes pacienta CYP2C19 genotipa noteikšanai.

Tā kā klopidogrelu par tā aktīvo metabolītu daļēji metabolizē CYP2C19, sagaidāms, ka zāles, kas inhibē šī enzīma aktivitāti, samazinās klopidogrela aktīvā metabolīta līmeni. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav skaidra. Piesardzības nolūkā jāatturas vienlaicīgi lietot spēcīgus vai vidēji spēcīgus CYP2C19 inhibitorus (skatīt 4.5. apakšpunktā CYP2C19 inhibitoru sarakstu, skatīt arī 5.2. apakšpunktu).

Paredzams, ka pēc CYP2C19 aktivitāti inducējošu zāļu lietošanas varētu paaugstināties klopidogrela aktīvā metabolīta līmenis un ka tas varētu palielināt asiņošanas risku. Piesardzības nolūkā jāatturas no vienlaicīgas spēcīgu CYP2C19 inducētāju lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

CYP2C8 substrāti

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

Krusteniskas reakcijas starp tiēnpiridīniem

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

ASS dēļ piesardzība nepieciešama

- pacientiem, kuru anamnēzē ir astma vai alerģiska rakstura traucējumi, jo šie pacienti ir pakļauti lielākam paaugstinātas jutības reakciju riskam;
- pacientiem ar podagru, jo nelielas ASS devas palielina urātu koncentrāciju;
- bērniem līdz 18 gadu vecumam pastāv iespējama saistība starp ASS lietošanu un Reja sindromu. Reja sindroms ir ļoti reta slimība, kuras iznākums var būt letāls;
- šīs zāles pacientiem ar glikozes-6-fosfāta dehidrogenāzes (G6FD) deficītu jālieto stingrā medicīniskā uzraudzībā hemolīzes riska dēļ (skatīt 4.8. apakšpunktu);
- ja vienlaicīgi ar ASS lieto alkoholu, tas var palielināt kuņģa-zarnu trakta bojājuma risku. Pacienti jābrīdina par kuņģa-zarnu trakta bojājumu un asiņošanas risku, vienlaicīgi lietojot klopidogrelu, ASS un alkoholu, īpaši, ja alkohols tiek lietots hroniski un lielos daudzumos. (Skatīt 4.5. apakšpunktu.)

Kuņģa-zarnu trakts (KZT)

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan piesardzīgi jālieto pacientiem, kuru anamnēzē ir peptiska čūla, kuņģa-zarnu trakta asiņošana vai viegli simptomi KZT augšējā daļā, jo tos var būt izraisījusi kuņģa čūla, sakarā ar ko ir iespējama kuņģa asiņošana. Ir iespējamas KZT nevēlamas blakusparādības, tostarp arī sāpes kuņģī, grēmas, slikta dūša un vemšana. Ir iespējama arī KZT asiņošana. Vieglus KZT simptomus, piemēram, dispepsiju, novēro bieži un tie var parādīties jebkurā terapijas stadijā. Ārstam

nepārtraukti ir jābūt uzmanīgam attiecībā uz KZT čūlu un asiņošanas pazīmēm pat tad, ja agrāk KZT simptomi nav bijuši. Pacienti ir jāpastāsta par KZT novērojamo nevēlamo blakusparādību pazīmēm un simptomiem, kā arī par to, kā rīkoties gadījumā, ja tie parādās. (Skatīt 4.8. apakšpunktu.) Pacienti, kuri vienlaicīgi lieto nikorandilu un NPL, tai skaitā ASS un LAS, ir palielināts smagu komplikāciju, piemēram, kuņģa un zarnu trakta čūlas, plīsuma un asiņošanas, risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Palīgvielas

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg apvalkotās tabletes satur alūra sarkano AC, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāles, kuru lietošana saistīta ar asiņošanas risku:

iespējamās papildinošās iedarbības dēļ ir palielināts asiņošanas risks. Zāles, kas rada asiņošanas risku, vienlaicīgi jālieto uzmanīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Perorāli antikoagulanti

Nav ieteicams vienlaicīgi lietot Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan un perorālus antikoagulantus, jo tie var pastiprināt asiņošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lai gan pacientiem, kas ilgstoši ārstēti ar varfarīnu, klopidogrela lietošana pa 75 mg dienā neizmainīja S-varfarīna farmakokinētiku vai starptautisko normalizēto attiecību (*International Normalised Ratio* — INR), vienlaicīga klopidogrela un varfarīna lietošana palielina asiņošanas risku neatkarīgi ietekmētas hemostāzes dēļ.

Glikoproteīna IIb/IIIa inhibitori

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan piesardzīgi jālieto pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto glikoproteīna IIb/IIIa inhibitorus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Heparīns

Ar veseliem cilvēkiem veiktajā klīniskajā pētījumā klopidogrela lietošanas dēļ nebija jāpielāgo heparīna deva un nemainījās heparīna ietekme uz asinsreci. Vienlaicīga heparīna lietošana neietekmēja klopidogrela izraisītu trombocītu agregācijas inhibēšanu. Iespējama farmakodinamiska mijiedarbība starp Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan un heparīnu, kas var palielināt asiņošanas risku. Tādēļ, vienlaicīgi lietojot, jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Trombolītiskie līdzekļi

Klopidogrela, fibrīna vai nefibrīna specifisku trombolītisku līdzekļu un heparīnu vienlaicīgas lietošanas drošumu vērtēja pacientiem ar akūtu miokarda infarktu. Klīniski nozīmīgas asiņošanas sastopamība bija līdzīga tai, kādu novēroja, lietojot trombolītiskus līdzekļus un heparīnu vienlaicīgi ar ASS (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klopidogrela/acetilsalicilskābes un citu trombolītisko līdzekļu vienlaicīgas lietošanas drošums nav formāli noteikts, tādēļ ir jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

NPL

Ar veseliem brīvprātīgajiem veiktā klīniskajā pētījumā vienlaicīga klopidogrela un naproksēna lietošana palielināja asins zudumu slēptas gastrointestinālas asiņošanas dēļ. Tādēļ vienlaicīga NPL, tostarp Cox-2 inhibitoru, lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Eksperimentāli dati liecina, ka ibuprofēns var inhibēt mazas devas aspirīna ietekmi uz trombocītu agregāciju, ja tos lieto vienlaicīgi. Tomēr, tā kā šo datu ir maz un pastāv neskaidrība par *ex vivo* datu attiecināšanu uz klīniskiem gadījumiem, tas nozīmē, ka nevar izdarīt skaidrus secinājumus par

regulāru ibuprofēna lietošanu un netiek uzskatīts, ka var būt klīniski saistīta ietekme pēc neregulāras ibuprofēna lietošanas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Metamizols

Vienlaicīgi lietots metamizols var samazināt ASS ietekmi uz trombocītu agregāciju. Tādēļ pacientiem, kas lieto mazas devas ASS kardioprotekcijai, šī kombinācija jālieto piesardzīgi.

SSAI

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

Citas vienlaicīgi ar klopidogrelu lietotas zāles

CYP2C19 inducētāji

Tā kā klopidogrelu par tā aktīvo metabolītu daļēji metabolizē CYP2C19, paredzams, ka pēc šī enzīma aktivitāti inducējošu zāļu lietošanas varētu paaugstināties klopidogrela aktīvā metabolīta līmenis.

Rifampicīns ir spēcīgs CYP2C19 inducētājs, tādēļ pēc tā lietošanas paaugstinās klopidogrela aktīvā metabolīta līmenis un pastiprinās trombocītu inhibīcija, un tas varētu īpaši palielināt asiņošanas risku. Piesardzības nolūkā jāatturas no vienlaicīgas spēcīgu CYP2C19 inducētāju lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CYP2C19 inhibitori

Tā kā klopidogrels par tā aktīvo metabolītu daļēji tiek metabolizēts ar CYP2C19 palīdzību, sagaidāms, ka zāles, kas kavē šā enzīma aktivitāti, samazinās klopidogrela aktīvā metabolīta līmeni. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav skaidra. Piesardzības nolūkā jāatturas vienlaicīgi lietot spēcīgus vai vidēji spēcīgus CYP2C19 inhibitorus (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

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

Protonsūkņa inhibitori (PSI)

80 mg lielu omeprazola devu lietošana vienu reizi dienā vienlaicīgi ar klopidogrelu vai ar 12 stundas ilgu starplaiku starp abu zāļu lietošanu par 45% (piesātinošās devas gadījumā) un 40% (balstdevas gadījumā) samazināja aktīvā metabolīta iedarbības intensitāti. Šī samazināšanās bija saistīta ar trombocītu agregācijas inhibīcijas samazināšanos par 39% (piesātinošās devas gadījumā) un 21% (balstdevas gadījumā). Paredzams, ka esomeprazola mijiedarbība ar klopidogrelu ir līdzīga.

Novērojumu rakstura un klīnisko pētījumu laikā aprakstītie dati par šīs farmakokinētiskās (FK)/farmakodinamiskās (FD) mijiedarbības klīnisko nozīmi saistībā ar smagiem sirds — asinsvadu notikumiem ir pretrunīgi. Piesardzības dēļ vienlaicīga omeprazola vai esomeprazola lietošana nav vēlama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojot pantoprazolu vai lansoprazolu, metabolīta iedarbības intensitāte samazinās mazāk izteikti. Vienlaicīgi lietojot pa 80 mg pantoprazola vienu reizi dienā, aktīvā metabolīta koncentrācija plazmā samazinās par 20% (piesātinošās devas gadījumā) un 14% (balstdevas gadījumā). Tas bija saistīts ar vidējās trombocītu agregācijas inhibīcijas samazināšanos par attiecīgi 15% un 11%. Šie rezultāti norāda, ka klopidogrelu var lietot vienlaicīgi ar pantoprazolu.

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

Pastiprināta pretretrovīrusu terapija (anti-retroviral therapies, ART)

Ar HIV inficētiem pacientiem, kas tiek ārstēti ar ART, ir augsts vaskulāru notikumu risks.

Novērots, ka ar HIV inficētiem pacientiem, kas saņēma ar ritonavīru vai kobicistatu pastiprinātu ART, nozīmīgi samazinājās trombocītu inhibīcija. Lai arī šīs atrades klīniskā nozīme nav skaidra, ir saņemti

spontānie ziņojumi par HIV inficētiem pacientiem, kuri saņēma ar ritonavīru pastiprinātu ART un kuriem klopidogrela piesātinošās terapijas shēmas laikā pēc asinsvadu obstrukcijas novēršanas atkārtoti radās asinsvadu nosprostošanās vai trombotiski notikumi. Vidējā trombocītu inhibīcija var samazināties, lietojot klopidogrelu un ritonavīru vienlaicīgi. Tādēļ vienlaicīgi lietot klopidogrelu ar pastiprinātu ART nav ieteicams.

Citas zāles

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

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

Pētījuma *CAPRIE* laikā iegūtie dati norāda, ka fenitoīnu un tolbutamīdu, ko metabolizē CYP2C9, var droši ordinēt vienlaicīgi ar klopidogrelu.

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

Citas vienlaicīgi ar ASS lietotas zāles

Ir aprakstīta šādu zāļu mijiedarbība ar ASS:

Rosuvastatīns: konstatēts, ka klopidogrels pacientiem pastiprina rosuvastatīna darbību. Pēc atkārtotas 75 mg klopidogrela devas lietošanas rosuvastatīna AUC palielinās 1,4 reizes, bet C_{max} netiek ietekmēta.

Urikozūriskie līdzekļi (benzbromarons, probenecīds, sulfīnpirazons)

Jāievēro piesardzība, jo sakarā ar konkurējošu urīnskābes elimināciju ASS var inhibēt urikozūrisku preparātu iedarbību.

Metotreksāts

Sakarā ar ASS klātbūtni metotreksāts, lietojot par 20 mg nedēļā lielāku devu, vienlaicīgi ar Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan ir jālieto piesardzīgi, jo tas var inhibēt metotreksāta nieru klīrensu, kas var izraisīt toksisku ietekmi uz kaulu smadzenēm.

Tenofovīrs

Tenofovīra disoproksila fumarāta lietošana vienlaicīgi ar NPL var palielināt nieru mazspējas risku.

Valproiskābe

Vienlaicīgi lietojot salicilātus un valproiskābi, var būt samazināta valproiskābes saistīšanās ar olbaltumvielām un valproiskābes metabolisma inhibīcija, kā rezultātā var būt palielināta kopējā un nesaistītās valproiskābes koncentrācija serumā.

Vējbaku vakcīna

Sešu nedēļu garumā pēc vējbaku vakcīnas saņemšanas pacientiem nav ieteicams lietot salicilātus. Ziņots par Reja sindroma gadījumiem pēc salicilātu lietošanas vējbaku infekcijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Acetazolamīds

Salicilātus lietojot vienlaicīgi ar acetazolamīdu, jāievēro piesardzība, jo ir palielināts metabolās acidozes risks.

Nikorandils

Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto nikorandilu un NPL, tai skaitā ASS un LAS, ir palielināts smagu komplikāciju, piemēram, kuņģa un zarnu trakta čūlas, plīsuma un asiņošanas, risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Cita mijiedarbība ar ASS

Ir ziņots arī par mijiedarbību ar šādām zālēm, lietojot lielākas (pretiekaisuma) ASS devas: angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori, fenitoīns, bēta blokatori, diurētiskie līdzekļi un perorālie hipoglikēmiskie līdzekļi.

Alkohols

Ja vienlaicīgi ar ASS lieto alkoholu, tas var palielināt kuņģa-zarnu trakta bojājuma risku. Pacienti jābrīdina par kuņģa-zarnu trakta bojājumu un asiņošanas risku, vienlaicīgi lietojot klopidogrelu, ASS un alkoholu, īpaši, ja alkohols tiek lietots hroniski un lielos daudzumos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Cita mijiedarbība ar klopidogrelu un ASS

Vairāk nekā 30 000 pacientiem, kuri tika iekļauti klopidogrela un ASS kombinācijas klīniskajos pētījumos un saņēma līdz 325 mg lielas balstdevas vienlaicīgi ar daudzām citām zālēm, tostarp arī diurētiskos līdzekļus, bēta blokatorus, AKE inhibitorus, kalcija antagonistus, holesterīna līmeni pazeminošos līdzekļus, koronāros asinsvadus paplašinošus līdzekļus, pret diabēta līdzekļus (tostarp arī insulīnu), pretepilepsijas līdzekļus un GPIIb/IIIa antagonistus, nekādi pierādījumi par klīniski nozīmīgām nevēlamām blakusparādībām netika iegūti.

Izņemot iepriekš sniegto specifisko informāciju par zāļu mijiedarbību, mijiedarbības pētījumi ar Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan un dažām pacientiem ar aterotrombotisku slimību bieži lietotām zālēm nav veikti.

Tāpat kā lietojot citus perorālus P2Y12 inhibitorus, vienlaicīga opioīdu agonistu lietošana var aizkavēt un mazināt klopidogrela uzsūkšanos, iespējams, tāpēc, ka palēninās kuņģa iztukšošanās. Klīniskā nozīme nav skaidra. Apsveriet parenterāla antiagreganta lietošanu akūta koronārā sindroma gadījumā, ja pacientam nepieciešams vienlaicīgi ievadīt morfīnu vai citus opioīdu agonistus.

Rosuvastatīns: konstatēts, ka klopidogrels pacientiem pastiprina rosuvastatīna iedarbību. Pēc 300 mg klopidogrela lietošanas rosuvastatīna AUC palielinās 2 reizes un C_{max} – 1,3 reizes, bet pēc atkārtotas 75 mg klopidogrela devas lietošanas AUC palielinās 1,4 reizes, bet C_{max} netiek ietekmēta.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pieejami klīniski dati par klopidogrela/acetilsalicilskābes lietošanu grūtniecības laikā. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan nedrīkst lietot grūtniecības pirmo divu trimestru laikā, ja vien sievietes klīniskais stāvoklis neprasa ārstēšanu ar klopidogrelu/ASS.

ASS dēļ Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan kontrindicēts grūtniecības trešā trimestra laikā.

Klopidogrels

Tā kā klīniski dati par klopidogrela iedarbību grūtniecības laikā nav pieejami, piesardzības dēļ grūtniecības laikā klopidogrelu labāk nelietot.

Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistībā ar grūsnību, embrija/augļa attīstību, atnešanos vai attīstību pēc atnešanās (skatīt 5.3. apakšpunktu).

ASS

Maza deva (līdz 100 mg dienā):

Klīniskie pētījumi liecina, ka devas līdz 100 mg/dienā ierobežotai lietošanai dzemdniecībā īpašā uzraudzībā ir drošas.

Deva 100–500 mg dienā

Nav pietiekamas klīniskas pieredzes par devu 100–500 mg dienā lietošanu. Tādēļ turpmākie ieteikumi par 500 mg dienā un lielākām devām attiecas arī uz šīm devām.

Deva 500 mg dienā un lielāka

Prostaglandīnu sintēzes inhibēšana var nevēlami ietekmēt grūtniecību un/vai embrija/augļa attīstību. Epidemioloģisku pētījumu dati liecina par palielinātu spontānu abortu, sirds patoloģiju un gastrošizes risku pēc prostaglandīnu sintēzes inhibitora lietošanas agrīnas grūtniecības laikā. Kardiovaskulāru patoloģiju absolūtais risks palielinājās no mazāk par 1% līdz apmēram 1,5%. Uzskata, ka risks palielinās līdz ar devu un ārstēšanas ilgumu. Dzīvniekiem prostaglandīnu sintēzes inhibitora lietošana radīja toksisku ietekmi uz reproduktīvo sistēmu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Līdz 24. amenorejas nedēļai (5. grūtniecības mēnesis) acetilsalicilskābi nedrīkst lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība. Ja acetilsalicilskābi lieto sievietē, kas mēģina panākt grūtniecības iestāšanos vai līdz 24. amenorejas nedēļai (5. grūtniecības mēnesis), jālieto iespējami vismazāko devu un visīsāko ārstēšanas laiku.

No sestā grūtniecības mēneša visi prostaglandīnu sintēzes inhibitori var radīt:

- auglim:
 - kardiopulmonālu toksicitāti (ar priekšlaicīgu ductus arteriosus slēgšanos un plaušu hipertensiju);
 - nieru disfunkciju, kas var progresēt par nieru mazspēju ar oligohidramniozi;
- mātei grūtniecības beigās un jaundzimušajam:
 - iespējamu asiņošanas laika pagarināšanos, prettrombocītu iedarbību, kas var rasties pat pēc ļoti mazu devu lietošanas;
 - dzemdes kontrakciju kavēšanu, kas aizkavē vai pagarina dzemdības.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai klopidogrels izdalās cilvēka mātes pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīts, ka klopidogrels izdalās mātes pienā. Zināms, ka ASS nelielā daudzumā izdalās mātes pienā cilvēkam. Ārstēšanas laikā ar Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan barošana ar krūti jāpārtrauc.

Fertilitāte

Nav datu par klopidogrela/acetilsalicilskābes ietekmi uz fertilitāti. Pētījumos ar dzīvniekiem klopidogrels neietekmēja fertilitāti. Nav zināms, vai ASS deva Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sastāvā ietekmē fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par drošumu

Klopidogrela drošums vērtēts vairāk nekā 42 000 pacientu, kas piedalījās klīniskajos pētījumos, tostarp vairāk nekā 30 000 pacientu, kuri ir ārstēti ar klopidogrelu kombinācijā ar ASS un vairāk nekā 9000 pacientu, kuri ir ārstēti 1 gadu vai ilgāk. Tālāk aprakstītas četros lielos — *CAPRIE* (pētījums, kura laikā tika salīdzināta klopidogrela monoterapija un ASS lietošana), *CURE*, *CLARITY* un *COMMIT* (pētījumi, kuru laikā klopidogrela un ASS kombinācija tika salīdzināta ar ASS monoterapiju) — pētījumos novērotās klīniski nozīmīgās blakusparādības. *CAPRIE* pētījumā kopumā klopidogrela

75 mg dienas devas ietekme līdzinājās 325 mg ASS dienā neatkarīgi no vecuma, dzimuma un rases. Papildu klīnisko pētījumu pieredzei saņemti spontāni ziņojumi par blakusparādībām.

Asiņošana ir biežākā blakusparādība gan klīniskajos pētījumos, gan pēcreģistrācijas periodā, kur par to tika ziņots galvenokārt pirmā ārstēšanas mēneša laikā.

CAPRIE pētījumā ar klopidogrelu vai ASS ārstētiem pacientiem kopējā jebkāda veida asiņošanas sastopamība bija 9,3%. Smagu gadījumu sastopamība klopidogrela un ASS grupā bija līdzīga.

CURE pētījumā, lietojot klopidogrelu un ASS, nenovēroja masīvas asiņošanas biežuma palielināšanos 7 dienu laikā pēc koronārās artērijas šuntēšanas operācijas pacientiem, kas pārtrauca terapiju vairāk nekā 5 dienas pirms operācijas. Pacientiem, kas turpināja terapiju 5 dienu laikā līdz šuntēšanas operācijai, notikumu biežums bija 9,6% klopidogrela un ASS grupā un 6,3% ASS grupā.

CLARITY pētījumā bija vispārēja asiņošanas palielināšanās klopidogrela un ASS grupā pret tikai ASS grupu. Masīvas asiņošanas biežums bija līdzīgs abās grupās. Tas saskanēja ar datiem pacientu ar noteiktu sākotnējo raksturojumu apakšgrupās un fibrinolītiskās vai heparīna terapijas veidu.

COMMIT pētījumā masīvas necerebrālas asiņošanas vai cerebrālas asiņošanas kopējais biežums bija zems un līdzīgs abās grupās.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas klopidogrela monoterapijas laikā, lietojot tikai ASS* vai klopidogrelu kopā ar ASS, klīniskos pētījumos vai par kurām saņemti spontāni ziņojumi, norādītas tabulā. To sastopamības biežums noteikts, izmantojot šādas definīcijas: bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti, nav zināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Trombocitopēnija, leukopēnija, eozinofilija	Neitropēnija, arī smaga neitropēnija	Trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP) (skatīt 4.4. apakšpunktu), kaulu smadzeņu mazspēja*, aplastiska anēmija, pancitopēnija, bicitopēnija*, agranulocitoze, smaga trombocitopēnija, iegūta A hemofilija, granulocitopēnija, anēmija, hemolītiskā anēmija pacientiem ar glikozes-6-fosfāta dehidrogenāzes (G6FD) deficītu* (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti, nav zināmi
Sirds funkcijas traucējumi				Kounis sindroms (vazospastiska alerģiska stenokardija/alergisks miokarda infarkts) saistībā ar paaugstinātas jutības reakciju pret acetilsalicilskābi* vai klopidogrelu**
Imūnās sistēmas traucējumi				Anafilaktisks šoks*, seruma slimība, anafilaktoīdas reakcijas, krusteniska zāļu paaugstinātas jutības reakcija pret tiēnpiridīniem (piemēram, tiklopidīnu, prazugrelu) (skatīt 4.4. apakšpunktu)**, insulīna autoimūnais sindroms, kas var izraisīt smagu hipoglikēmiju, īpaši pacientiem ar HLA DRA4 apakštipu (biežāk sastopams japāņu populācijā)**, pārtikas alerģijas simptomu paasināšanās*
Vielmaiņas un uztures traucējumi				Hipoglikēmija*, podagra* (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Psihiskie traucējumi				Halucinācijas, apjukums
Nervu sistēmas traucējumi		Intrakraniāla asiņošana (ziņots par dažiem letāliem gadījumiem, īpaši gados vecākiem cilvēkiem), galvassāpes, parestēzija, reibonis		Garšas sajūtas pārmaiņas, ageizija
Acu bojājumi		Acu asiņošana (konjunktīvas, acs ābola, tīklenes)		
Ausu un labirinta bojājumi			Vertigo	Dzirdes zudums* vai troksnis ausīs*

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti, nav zināmi
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hematoma			Smaga asiņošana, operācijas brūces asiņošana, vaskulīts (arī Henoha-Šēnleina purpura*), hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Deguna asiņošana			Elpceļu asiņošana (asins spļaušana, plaušu asiņošana), bronhu spazmas, intersticiāls pneimonīts, nekardiogēniska plaušu tūska ilgstošas lietošanas gadījumā un saistībā ar paaugstinātas jutības reakciju pret acetilsalicilskābi*, eozinofīlā pneimonija.

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti, nav zināmi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Kuņģa- zarnu trakta asiņošana, caureja, sāpes vēderā, dispepsija	Kuņģa čūla un divpadsmitpirkstu zarnas čūla, gastrīts, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, meteorisms	Retroperitoneāla asiņošana	Kuņģa-zarnu trakta un retroperitoneāla asiņošana ar letālu iznākumu, pankreatīts. Bojājumi kuņģa-zarnu trakta augšdaļā (ezofagīts, barības vada čūla, perforācija, erozīvs gastrīts, erozīvs duodenīts; kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla/perforācija)*; bojājumi kuņģa-zarnu trakta apakšējā daļā (tievās [jejunum un ileum] un resnās [colon un rectum] zarnas čūla, kolīts un zarnas plīsums)*; simptomi kuņģa-zarnu trakta augšējā daļā*, piemēram, gastralģija (skatīt 4.4. apakšpunktu); šīs ar ASS lietošanu saistītās KZT reakcijas var būt ar asiņošanu vai bez tās un var rasties, lietojot jebkādu acetilsalicilskābes devu, neatkarīgi no tā, vai pacientiem ir vai nav nopietni KZT anamnēzē vai to brīdinošie simptomi*. Kolīts (arī čūlains vai limfocitārs kolīts), stomatīts, akūts pankreatīts saistībā ar paaugstinātas jutības reakciju pret acetilsalicilskābi*

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti, nav zināmi
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				Akūta aknu mazspēja, aknu bojājums, galvenokārt hepatocelulārs*, hepatīts, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās*, izmainīti aknu funkcionālo testu rezultāti, hronisks hepatīts*
Ādas un zemādas audu bojājumi	Zilumi	Izsitumi, nieze, ādas asiņošana (purpura)		Bulozs dermatīts (toksiska epidermāla nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, <i>erythema multiforme</i> , akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP)), angioedēma, zāļu izraisīts paaugstinātas jutības sindroms, zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS — <i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i>), eritematozi vai ekfoliatīvi izsitumi, nātrene, ekzēma, <i>lichen planus</i> , fiksēti izsitumi*
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			Ginekomastija	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				Skeleta-muskuļu asiņošana (hemartroze), artrīts, artralģija, mialģija

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti, nav zināmi
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Hematūrija		Nieru mazspēja*, akūta nieru funkciju pavājināšanās (īpaši pacientiem ar esošu nieru bojājumu, sirds dekompensāciju, nefrītisku sindromu vai vienlaicīgu ārstēšanu ar diurētiskiem līdzekļiem)*, glomerulonefrīts, kreatinīna līmeņa palielināšanās asinīs
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Asiņošana dūriena vietā			Drudzis, tūska*
Izmeklējumi		Pagarināts asinstece laiks, samazināts neitrofilo liekocītu skaits, samazināts trombocītu skaits		

* Pēc publicētās informācijas par ASS ar biežumu, kas "nav zināms".

** Informācija attiecas uz klopidogrelu ar biežumu "nav zināms".

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

Klopidogrels

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

ASS

Šādi simptomi ir saistīti ar vidēji smagu saindēšanos: reibonis, galvassāpes, troksnis ausīs, apjukums un simptomi kuņģa-zarnu traktā (slikta dūša, vemšana un sāpes kuņģī).

Smagas saindēšanās gadījumā rodas smagi skābju-bāzu līdzsvara traucējumi. Sākotnēja hiperventilācija rada respiratoru alkalozu. Pēc tam rodas respiratora acidoze elpošanas centra nomākuma dēļ. Metaboliska acidoze arī rodas salicilātu dēļ. Ņemot vērā, ka bērniem, zīdaiņiem un maziem bērniem bieži konstatē tikai vēlīnu intoksikācijas stadiju, viņiem parasti jau ir attīstījusies acidozes stadija.

Var rasties arī šādi simptomi: hipertermija un svīšana, kas rada dehidratāciju, nemiers, krampji, halucinācijas un hipoglikēmija. Nervu sistēmas nomākums var izraisīt komu, kardiovaskulāru kolapsu

un elpošanas apstāšanos. Acetilsalicilskābes letālā deva ir 25–30 g. Salicilāta koncentrācija plazmā, kas ir lielāka par 300 mg/l (1,67 mmol/l), liecina par saindēšanos.

ASS/klopidogrela fiksētas devas kombinācijas pārdozēšana var būt saistīta ar palielinātu asiņošanas un turpmāku asiņošanas komplikāciju rašanos klopidogrela un ASS farmakoloģiskas darbības dēļ.

Akūtas un hroniskas acetilsalicilskābes pārdozēšanas gadījumā var rasties nekardiogēniska plaušu tūska (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja norīta toksiskā deva, nepieciešama hospitalizācija. Vidēji smagas saindēšanās gadījumā var mēģināt izraisīt vemšanu; ja tas neizdodas, jāveic kuņģa skalošana. Tad lieto aktīvētu ogli (adsorbents) un nātrija sulfātu (caurejas līdzeklis). Indicēta urīna alkalizēšana (250 mmol nātrija hidrogēnkarbonāta 3 stundās), kamēr tiek kontrolēts urīna pH. Smagas pārdozēšanas gadījumā priekšroka dodama ārstēšanai ar hemodialīzi. Citas saindēšanās pazīmes ārstē simptomātiski.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiski līdzekļi, trombocītu agregācijas inhibitori, izņemot heparīnu, ATĶ kods: B01AC30

Darbības mehānisms

Klopidogrels ir pirmszāles, kuru viens metabolīts inhibē trombocītu agregāciju. Lai veidotos aktīvais metabolīts, kas inhibē trombocītu agregāciju, klopidogrelu jāmetabolizē CYP450 enzīmiem. Klopidogrela aktīvais metabolīts selektīvi nomāc adenozīna difosfāta (ADF) saistīšanos ar tā trombocītu P2Y₁₂ receptoru un turpmāku ADF pastarpinātu glikoproteīna GPIIb/IIIa kompleksa aktivāciju, tādējādi nomācot trombocītu agregāciju. Neatgriezeniskas saistīšanās dēļ zāļu iedarbībai pakļautie trombocīti tiek ietekmēti uz visu to atlikušo mūžu (apmēram 7–10 dienas), un trombocītu funkcija normalizējas ar ātrumu, kas atbilst trombocītu aprītei. Trombocītu agregācija, ko ierosina nevis ADF, bet citi agonisti, arī tiek inhibēta, bloķējot trombocītu aktivēšanas pastiprināšanos ar atbrīvoto ADF.

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

Farmakodinamiskā iedarbība

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

Acetilsalicilskābe inhibē trombocītu agregāciju, neatgriezeniski nomācot prostaglandīnu ciklooksigenāzes aktivitāti un tādējādi inhibējot trombocītu agregāciju un asinsvadu sašaurināšanos ierosinošā tromboksāna A₂ veidošanos. Šāda iedarbība ilgst visu trombocīta dzīves laiku.

Eksperimentāli dati liecina, ka ibuprofēns var inhibēt mazas devas aspirīna ietekmi uz trombocītu agregāciju, ja tos lieto vienlaicīgi. Vienā pētījumā, kurā viena ibuprofēna 400 mg deva tika lietota 8 stundas pirms ātras darbības aspirīna devas (81 mg) vai 30 minūšu laikā pēc tās lietošanas, pavājinājās ASS ietekme uz tromboksāna veidošanos vai trombocītu agregāciju. Tomēr, tā kā šo datu ir maz un pastāv neskaidrība par *ex vivo* datu attiecināšanu uz klīniskiem gadījumiem, tas nozīmē, ka nevar izdarīt skaidrus secinājumus par regulāru ibuprofēna lietošanu un netiek uzskatīts, ka var būt klīniski saistīta ietekme pēc neregulāras ibuprofēna lietošanas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klopidogrela un ASS drošums un efektivitāte ir novērtēti trīs dubultmaskētos pētījumos, kuros piedalījās vairāk nekā 61 900 pacientu: pētījumos *CURE*, *CLARITY* un *COMMIT*. Pētījumos tika salīdzināta klopidogrela un ASS vienlaicīgas lietošanas un tikai ASS lietošanas drošums un efektivitāte. Abas terapijas tika nodrošinātas kombinācijā ar citām standarta terapijām.

CURE pētījumā bija iekļauti 12 562 pacienti ar akūtu koronāru sindromu bez ST segmenta pacēluma (nestabila stenokardija vai miokarda infarkts bez-Q- zoba), kas stacionēti 24 h laikā kopš jaunākās sāpju lēkmes sākuma krūšu kurvī vai išēmijas simptomu rašanās. Pacientiem bija jābūt jaunai išēmijai atbilstošām EKG pārmaiņām vai palielinātam sirds enzīmu, vai troponīna I vai T līmenim vismaz 2 reizes virs augšējās normas robežas. Pacienti randomizēti saņēma klopidogrelu (300 mg piesātinošā deva, pēc tam 75 mg dienā, N=6259) un ASS (75–325 mg vienu reizi dienā) vai tikai ASS (N=6303) un citus standarta terapijas līdzekļus. Pacientus ārstēja līdz 1 gadam ilgi. *CURE* pētījumā 823 pacienti (6,6%) vienlaicīgi saņēma ārstēšanu ar GPIIb/IIIa receptoru antagonistu. Heparīnus lietoja vairāk nekā 90% pacientu, un relatīvā asiņošanas sastopamība starp klopidogrela un ASS un tikai ASS grupām nozīmīgi nemainījās, vienlaicīgi lietojot heparīnu.

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

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

Pacientu skaits ar primāro mērķa kritēriju (KV nāve, MI, insults vai rezistenta išēmija), bija 1035 (16,5%) klopidogrela un ASS grupā un 1187 (18,8%) ASS grupā, klopidogrela un ASS grupā relatīvais risks samazinājās par 14% (95% TI 6–21%, p=0,0005). Šo labvēlīgo ietekmi galvenokārt noteica statistiski nozīmīga MI sastopamības mazināšanās [287 (4,6%) klopidogrela un ASS grupā un 363 (5,8%) placebo grupā]. Nenovēroja ietekmi uz atkārtotas hospitalizācijas biežumu nestabilas stenokardijas dēļ.

Grupās ar atšķirīgiem raksturlielumiem (piemēram, nestabila stenokardija vai MI bez-Q- zoba, zems vai augsts riska līmenis, cukura diabēts, revaskularizācijas nepieciešamība, vecums, dzimums u.c.) iegūtie rezultāti atbilda primārās analīzes rezultātiem. Konkrēti, 2172 pacientu (17% kopējās *CURE* populācijas), kuriem bija veikta stenta ievietošana (*Stent-CURE*), *post-hoc* analīzes dati parādīja, ka klopidogrelis salīdzinājumā ar placebo izraisīja nozīmīgu RRM par 26,2% attiecībā uz primāro mērķa kritēriju (KV nāve, MI, insults), kā arī nozīmīgu otro vērtējamo primāro mērķa kritēriju (KV nāve, MI, insults vai refraktāra išēmija) RRM par 23,9%. Turklāt šajā pacientu apakšgrupā nebija īpašu ar klopidogrela drošumu saistītu problēmu. Tādējādi šīs apakšgrupas rezultāti sakrīt ar vispārējiem pētījuma rezultātiem.

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

CLARITY pētījumā tika iekļauts 3491 pacients 12 stundu laikā pēc MI ar ST segmenta pacēlumu sākšanās un kam tika plānota trombolītiskas terapijas lietošana. Pacienti saņēma klopidogrelu (300 mg piesātinošā deva, pēc tam 75 mg dienā, n=1752) un ASS vai tikai ASS (n=1739) (150–325 mg

piesātinošā deva, pēc tam 75–162 mg dienā), fibrinolītisku līdzekli un, ja tas bija piemērots, ar heparīnu. Pacienti tika novēroti 30 dienas. Primārais mērķa kritērijs bija kombinēts — nosprostotā ar infarktu saistītā artērija pirms izrakstīšanas veiktā angiogrammā vai nāve, vai atkārtots MI pirms koronāras angiogrāfijas. Pacienti, kam netika veikta angiogrāfija, primārais mērķa kritērijs bija nāve vai atkārtots miokarda infarkts līdz 8. dienai vai izrakstīšanai no slimnīcas. Pacientu grupā bija iekļauti 19,7 % sieviešu un 29,2 % pacientu ≥ 65 gadu vecuma. 99,7 % visu pacientu saņēma fibrinolītiskus līdzekļus (fibrīna specifiskus: 68,7 %, fibrīna nespecifiskus: 31,1 %), 89,5 % — heparīnu, 78,7 % bēta blokatorus, 54,7 % AKE inhibitorus un 63 % — statīnus.

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

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

Klopidogrels un ASS nozīmīgi samazināja jebkāda cēloņa nāves relatīvo risku par 7% ($p=0,029$) un atkārtota infarkta, insulta vai nāves kombinēto relatīvo risku par 9% ($p=0,002$), kas izteikts kā absolūta samazināšanās attiecīgi par 0,5% un 0,9%. Šis ieguvums bija neatkarīgs no vecuma, dzimuma, fibrinolītisku līdzekļu lietošanas vai nelietošanas un tika novērots jau pēc 24 stundām.

P2Y₁₂ inhibitoru deeskalācija AKS gadījumā

Pāreja no spēcīgāka P2Y₁₂ receptoru inhibitora uz klopidogrelu ar aspirīnu pēc akūtās fāzes AKS gadījumā ir vērtēta divos randomizētos, pētnieku sponsorētos (PS) pētījumos — TOPIC un TROPICAL-ACS, par kuriem ir pieejami dati par klīnisko iznākumu.

Klīniskais ieguvums no spēcīgākas iedarbības P2Y₁₂ inhibitoru tikagrelora un prazugrela lietošanas to pivotālajos pētījumos ir saistīts ar atkārtotu išēmisku notikumu (tostarp akūtas un subakūtas stenta trombozes (ST), miokarda infarkta (MI) un neatliekamas revaskularizācijas) skaita būtisku samazinājumu. Lai gan ieguvums bija konsekventi vērojams visā pirmajā gadā, izteiktāku atkārtotu išēmisku notikumu samazinājumu pēc AKS novēroja pirmajās dienās pēc ārstēšanas sākšanas. Turpreti *post-hoc* analizēs tika pierādīts statistiski nozīmīgs asiņošanas riska pieaugums, lietojot spēcīgākas iedarbības P2Y₁₂ inhibitorus, un tas radās galvenokārt uzturošās terapijas fāzē, pēc pirmā mēneša pēc AKS. TOPIC un TROPICAL-ACS plānojums bija veidots tā, lai pētītu, kā mazināt asiņošanas notikumus, vienlaicīgi saglabājot efektivitāti.

TOPIC (*Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*)

Šajā randomizētajā, nemaskētajā pētījumā tika iekļauti pacienti ar AKS, kuriem bija nepieciešama PKI. Pacienti, kuri lietoja aspirīnu un spēcīgākas iedarbības P2Y₁₂ blokatoru un kuriem pēc viena mēneša nebija blakusparādību, tika noteikta pāreja uz fiksētas devas aspirīna un klopidogrela lietošanu (deeskalēta duālā antiagregantu terapija (*de-escalated dual antiplatelet therapy*, DAPT)) vai iesāktās zāļu terapijas shēmas turpināšana (nemainīta DAPT).

Kopumā analizēja datus par 645 no 646 pacientiem ar STEMI vai NSTEMI, vai nestabilu stenokardiju (deeskalēta DAPT ($n=322$); nemainīta DAPT ($n=323$)). Pēc viena gada apsekoja 316 pacientus (98,1%) no deeskalētās DAPT grupas un 318 pacientus (98,5%) no nemainītās DAPT grupas. Apsekošanas ilguma mediāna abām grupām bija 359 dienas. Raksturlielumi pētītajā kohortā abās grupās bija līdzīgi.

Primārais kombinētais vērtējamais parametrs, kas ietvēra kardiovaskulāru nāvi, insultu, neatliekamu revaskularizāciju un ≥ 2 . pakāpes asiņošanu pēc BARC (Bleeding Academic Research Consortium) kritērijiem 1-gadu pēc AKS bija radies 43 pacientiem (13,4%) deeskalētās DAPT grupā un 85 pacientiem (26,3%) nemainītās DAPT terapijas grupā ($p < 0,01$). Šo statistiski nozīmīgo atšķirību galvenokārt noteica mazāks asiņošanas gadījumu skaits, savukārt ziņotie išēmiskie vērtējamie parametri neatšķīrās ($p = 0,36$), turpretī ≥ 2 . pakāpes asiņošana pēc BARC kritērijiem deeskalētās DAPT grupā radās retāk (4,0%) nekā nemainītās DAPT terapijas grupā (14,9%, $p < 0,01$). Asiņošanas notikumi, kas tika definēti kā atbilstoši jebkādi BARC pakāpei, radās 30 pacientiem (9,3%) deeskalētās DAPT grupā un 76 pacientiem (23,5%) nemainītās DAPT grupā ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

Šajā randomizētajā, nemaskētajā pētījumā piedalījās 2610 biomarkieru pozitīvi pacienti ar AKS pēc veiksmīgas PKI. Pacientus randomizēja, lai viņi saņemtu vai nu 5 vai 10 mg prazugrela dienā (no 0. līdz 14. dienai) ($n = 1306$), vai 5 vai 10 mg prazugrela dienā (no 0. līdz 7. dienai), pēc tam terapiju deeskalējot uz 75 mg klopidogrela dienā (no 8. līdz 14. dienai) ($n = 1306$), ko lietoja kombinācijā ar ASS (< 100 mg dienā). 14. dienā veica trombocītu darbības pārbaudi (TDP). Pacienti, kuri lietoja tikai prazugrelu, turpināja lietot šīs zāles 11,5 mēnešus.

Pacientiem, kuri saņēma deeskalēto terapiju, veica augstas trombocītu reaktivitātes (ATR) pārbaudi. Ja ATR vērtība bija ≥ 46 vienības, terapiju pacientiem eskalēja atpakaļ uz 5 vai 10 mg prazugrela dienā, ko lietoja 11,5 mēnešus; ja ATR vērtība < 46 vienības, pacienti turpināja saņemt 75 mg klopidogrela dienā 11,5 mēnešus. Tādējādi vadītās deeskalācijas grupā bija pacienti, kuri lietoja vai nu prazugrelu (40%), vai klopidogrelu (60%). Visi pacienti turpināja lietot aspirīnu, un viņus novēroja vienu gadu.

Tika sasniegts primārais mērķa kritērijs (kombinēta KV nāves, MI, insulta un ≥ 2 . pakāpes asiņošanas atbilstoši BARC kritērijiem sastopamība 12 mēnešu laikā), pierādot vismaz līdzvērtīgu efektu – atbilstošu notikumu pieredzēja deviņdesmit pieci pacienti (7%) vadītās deeskalācijas grupā un 118 pacienti (9%) kontroles grupā (vismaz līdzvērtīga efekta p vērtība = 0,0004). Vadītā deeskalācija neradīja palielinātu kopējo išēmisku notikumu risku (2,5% deeskalācijas grupā vs. 3,2% kontroles grupā; vismaz līdzvērtīga efekta p vērtība = 0,0115), nedz arī galvenā sekundārā mērķa kritērija, proti, ≥ 2 . pakāpes asiņošanas pēc BRAC klasifikācijas risku ((5%) deeskalācijas grupā, salīdzinot ar 6% kontroles grupā ($p = 0,23$)). Visu asiņošanas notikumu (1. līdz 5. pakāpe pēc BARC klasifikācijas) kopējā sastopamība bija 9% (114 notikumi) vadītās deeskalācijas grupā, salīdzinot ar 11% (137 notikumi) kontroles grupā ($p = 0,14$).

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par atsauces zālēm, kas satur klopidogrela/acetilsalicilskābi, visās pediātriskās populācijas apakšgrupās koronāras aterosklerozes ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Klopidogrels

Uzsūkšanās

Pēc vienas un atkārtotu 75 mg iekšķīgas lietošanas dienā klopidogrels ātri uzsūcas. Nemainīta klopidogrela maksimālais līmenis plazmā (apmēram 2,2–2,5 ng/ml pēc vienas 75 mg iekšķīgas devas lietošanas) tika sasniegts apmēram 45 minūtes pēc devas lietošanas. Spriežot pēc urīnā izvadītiem klopidogrela metabolītiem, uzsūcas vismaz 50%.

Izkliede

Klopidogrels un galvenais cirkulējošais (neaktīvais) metabolīts *in vitro* atgriezeniski saistās ar cilvēka plazmas olbaltumiem (attieciīgi 98% un 94%). Saistīšanās *in vitro* nav piesātinoša plašās koncentrācijas robežās.

Biotransformācija

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

Klopidogrels vispirms tiek metabolizēts par 2-okso-klopidogrela starpmetabolītu. Turpmākā 2-okso-klopidogrela starpmetabolīta metabolismā rodas aktīvs metabolīts, klopidogrela tiola atvasinājums. Aktīvo metabolītu veido pārsvarā CYP2C19, piedaloties arī vairākiem citiem CYP enzīmiem, piemēram, CYP1A2, CYP2B6 un CYP3A4. Aktīvais tiola metabolīts, kas izolēts *in vitro*, ātri un neatgriezeniski saistās pie trombocītu receptoriem, inhibējot trombocītu agregāciju.

Pēc 300 mg lielas vienreizējas piesātinošās klopidogrela devas aktīvā metabolīta C_{max} ir divas reizes augstāka par to, ko novēro pēc četras dienas ilgās 75 mg lielas balstdevas lietošanas. C_{max} iestājas aptuveni 30–60 minūtes pēc devas ieņemšanas.

Eliminācija

Pēc iekšķīgi lietotas ^{14}C marķētas klopidogrela devas vīriešiem apmēram 50% tika izvadīti urīnā un apmēram 46% izkārnījumos 120 stundu laikā pēc devas lietošanas. Pēc vienas 75 mg perorālas devas lietošanas klopidogrela eliminācijas pusperiods ir apmēram 6 stundas. Galvenā aprītē esošā (neaktīvā) metabolīta eliminācijas pusperiods bija 8 stundas pēc vienreizējas un atkārtotas lietošanas.

Farmakoģenētiskā ietekme

CYP2C19 ir saistīts gan ar aktīvā metabolīta, gan 2-okso-klopidogrela starpmetabolīta veidošanos. Kā noteikts, vērtējot trombocītu agregāciju *ex vivo*, klopidogrela aktīvā metabolīta farmakokinētika un prettrombocītu iedarbība atšķiras atkarīgi no CYP2C19 genotipa.

CYP2C19*1 alēle atbilst pilnīgi funkcionējošam metabolismam, kamēr CYP2C19*2 un CYP2C19*3 alēles atbilst nefunkcionējošam metabolismam. Starp visiem baltās rases (85%) un aziātu rases (99%) vājo metabolizētāju uz CYP2C19*2 un CYP2C19*3 alēles veido lielāko daļu alēļu ar pavājinātu funkciju. Citas alēles, kas saistītas ar vājāku metabolismu vai tā trūkumu, ir sastopamas retāk un ietver CYP2C19*4, *5, *6, *7 un *8. Persona ar vāja metabolizētāja statusu būs raksturīga ar divām iepriekš minētajām nefunkcionējošajām alēlēm. Saskaņā ar publicētajiem datiem, vājo CYP2C19 metabolizētāju genotipa sastopamība starp baltās rases pārstāvjiem, melnādainajiem un ķīniešiem ir attiecīgi aptuveni 2%, 4% un 14%. Ir pieejamas testu metodes pacienta CYP2C19 genotipa noteikšanai.

Krustotā pētījumā ar 40 veselīgiem cilvēkiem, no kuriem pa 10 bija no katras no četrām (ultrastraujo, plašo, vidējo un vājo) CYP2C19 metabolizētāju grupas, tika vērtēta farmakokinētika un antiagreganta atbildreakcija, 5 dienas lietojot 300 mg, pēc tam pa 75 mg dienā, vai 600 mg, pēc tam pa 150 mg dienā (līdzsvara koncentrācijas apstākļos).

Nozīmīgas aktīvā metabolīta iedarbības intensitātes un vidējās trombocītu agregācijas inhibīcijas (TAI) atšķirības starp ultrastraujajiem, plašajiem un vidējiem metabolizētājiem netika novērotas. Salīdzinot ar plašajiem metabolizētājiem, vājo metabolizētāju organismā aktīvā metabolīta iedarbības intensitāte samazinājās par 63–71%. Pēc 300 mg/75 mg devu shēmas lietošanas vājajiem metabolizētājiem antiagregantu atbildreakcija bija vājāka un vidējā TAI (5 μ M ADF) bija 24% (pēc 24 stundām) un 37% (5. dienā), salīdzinot ar 39% (pēc 24 stundām) un 58% (5. dienā) TAI plašajiem metabolizētājiem un 37% (pēc 24 stundām) un 60% (5. dienā) vidējiem metabolizētājiem. Kad vājie metabolizētāji saņēma 600 mg/150 mg shēmu, aktīvā metabolīta iedarbības intensitāte bija lielāka nekā izmantojot 300 mg/75 mg shēmu. Turklāt TAI bija 32% (pēc 24 stundām) un 61% (5. dienā), kas bija izteiktāka nekā vājajiem metabolizētājiem, kas saņēma 300 mg/75 mg shēmu, un bija līdzīga tai, ko novēroja citās CYP2C19 metabolizētāju grupās, kas saņēma 300 mg/75 mg shēmu. Klīnisko pētījumu rezultātā piemērota devu shēma šai pacientu populācijai nav noteikta.

Atbilstoši iepriekš minētajiem rezultātiem, metaanalīzes rezultāti, kas ietver sešus pētījumus par 335 ar klopidogrelu ārstētiem pacientiem ar stabilu aktīvās vielas koncentrāciju organismā, ir pierādījuši, ka salīdzinājumā ar plašajiem metabolizētājiem vidējiem un vājiem metabolizētājiem aktīvā metabolīta iedarbības intensitāte samazinās par attiecīgi 28% un 72%, kamēr trombocītu agregācijas inhibīcija (5 μ M ADF) samazinās ar TAI intensitāti attiecīgi 5,9% un 21,4%.

CYP2C19 genotipa ietekme uz klīniskajiem rezultātiem pacientiem, kas ārstēti ar klopidogrelu, prospektīvi, randomizēti un kontrolēti nav pētīta. Ir bijušas daudzas retrospektīvas analīzes, tomēr lai vērtētu genotipa ietekmi uz pacientiem, kas ārstēti ar klopidogrelu, ir veikti šādi pētījumi: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) un ACTIVE-A (n=601), kā arī daudzi publicēti grupu pētījumi.

Pētījuma TRITON-TIMI 38 un triju grupu pētījumu (*Collet, Sibbing, Giusti*) apvienotajā pacientu grupā ar vidēju vai vāju metabolizētāju statusu sirds-asinsvadu sistēmas patoloģiju (nāves, miokarda infarktu un insultu) vai stentu trombozes gadījumu sastopamība bija lielāka nekā starp plašajiem metabolizētājiem.

Pētījumā CHARISMA un vienā grupas pētījumā (*Simon*) lielāka notikumu sastopamība tika novērota tikai starp vājajiem metabolizētājiem (salīdzinot ar plašajiem metabolizētājiem).

Pētījumos CURE, CLARITY, ACTIVE-A un vienā grupas pētījumā (*Trenk*) ar metabolizētāju statusu saistīta lielāka gadījumu sastopamība netika novērota.

Lai konstatētu vājo metabolizētāju rezultātu atšķirības, neviena no šīm analīzēm nebija pietiekami plaša.

Īpašas pacientu grupas

Klopidogrela aktīvā metabolīta farmakokinētika šīm īpašām pacientu grupām nav zināma.

Nieru darbības traucējumi

Pēc atkārtotas 75 mg klopidogrela devas lietošanas katru dienu pacientiem ar smagu nieru slimību (kreatinīna klīrensns no 5 līdz 15 ml/min) ADF ierosinātas trombocītu agregācijas inhibīcija bija vājāka (25%) nekā veselīgiem cilvēkiem novērota, tomēr asinesteces laika pagarināšanās bija līdzīga veselīgiem cilvēkiem, kas saņēma 75 mg klopidogrela dienā, novērotai. Bez tam visiem pacientiem klīniskā panesība bija laba.

Aknu darbības traucējumi

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

Rase

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

Acetilsalicilskābe (ASS)

Uzsūkšanās

Pēc Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan absorbcijas sastāvā esošā ASS hidrolizējas par salicilskābi un maksimālais salicilskābes līmenis plazmā tiek sasniegts 1 stundu pēc devas ieņemšanas, bet 1,5–3 stundas pēc ASS devas lietošanas līmenis plazmā praktiski nav nosakāms.

Izkliede

ASS vāji saistās ar plazmas olbaltumiem un tās šķietamais izklijes tilpums ir mazs (10 l). Vielas metabolīts, salicilskābe, ievērojami saistās ar plazmas olbaltumiem, tomēr tās saistība ir atkarīga no koncentrācijas (saistība nav lineāra). Ja koncentrācija ir neliela (<100 mikrogrami/ml), aptuveni 90% salicilskābes ir saistīta ar albumīniem. Salicilskābe plaši izklijējas visos organisma audos un šķidrums, tostarp arī centrālajā nervu sistēmā, mātes pienā un augļa audos.

Biotransformācija un eliminācija

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sastāvā ietilpstošā ASS strauji hidrolizējas par salicilskābi, kuras pusperioda ilgums pēc 75–100 mg lielas ASS devas ieņemšanas ir 0,3–0,4 stundas. Salicilskābe galvenokārt tiek konjugēta aknās, veidojot salicilskābi, fenola glikuronīdu, acilglikuronīdu un vairākus nenozīmīgus metabolītus. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan sastāvā ietilpstošās salicilskābes plazmas pusperiods ilgst aptuveni 2 stundas. Salicilātu metabolisms ir piesātināms un, ja koncentrācija serumā ir augstāka, sakarā ar aknu ierobežoto spēju veidot salicilurīnskābi un fenola glikuronīdu, samazinās kopējais organisma klīrenss. Pēc toksiska lieluma devām (10–20 g), plazmas pusperioda ilgums var palielināties līdz vairāk nekā 20 stundām. Lielu ASS devu gadījumā salicilskābes eliminācija notiek atbilstoši nulles pakāpes kinētikai (t. i., eliminācijas ātrums ir pastāvīgs un atkarīgs no vielas koncentrācijas plazmā), bet šķietamais pusperiods ir 6 stundas vai vairāk. Neizmainītas preparāta aktīvās vielas ekskrēcija caur nierēm ir atkarīga no urīna pH vērtības. Urīna pH vērtībai palielinoties virs 6,5, brīvā salicilāta nieru klīrenss no <5% palielinās līdz >80%. Pēc terapeitisku devu lietošanas aptuveni 10% vielas urīnā ir konstatēti salicilskābes formā, 75% — salicilurīnskābes formā, 10% — salicilskābes fenola glikuronīda, bet 5% — salicilskābes acilglikuronīda formā.

Ievērojot abu vielu farmakokinētiskās un metabolisma īpašības, klīniski nozīmīga FK mijiedarbība ir maz ticama.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Klopidogrels

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

Tika ziņots arī par sliktu kuņģa panesamību (gastrīts, kuņģa erozijas un/vai vemšana), kas bija žurkām un paviāniem pēc klopidogrela ļoti lielu devu lietošanas.

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

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

Konstatēts, ka klopidogrelam nepiemīt iedarbība uz žurku tēviņu un mātīšu auglību un tas nav teratogēnisks ne žurkām, ne trušiem. Lietojot žurkām, kas zīda mazuļus, klopidogrels nedaudz aizkavēja pēcnācēju attīstību. Specifiski ar radioloģiski iezīmētu klopidogrelu veikti farmakokinētiskie pētījumi liecina, ka pamatsavienojums vai tā metabolīti izdalās ar pienu. Tādējādi nevar noliegt tiešu (neliela toksicitāte) vai netiešu (slikta aukslēju veidošanās) iedarbību.

Acetylsalicylskābe

Atsevišķu devu pētījumos ir pierādīts, ka perorāli lietotas ASS toksicitāte ir zema. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ir pierādīts, ka, lietojot devas, kuru lielums ir līdz 200 mg/kg dienā, žurkas tās panes labi. Suņi ir jutīgāki — iespējams, ka sakarā ar suņu dzimtas dzīvnieku augsto jutību pret NPL čūlas izraisīto iedarbību. Lietojot ASS, ar genotoksicitāti vai klastogenitāti saistītas problēmas nav konstatētas. Lai gan formāli ASS kancerogenitātes pētījumi nav veikti, ir pierādīts, ka tā neveicina audzēju attīstību.

Reproduktīvās toksicitātes dati liecina, ka ASS ir teratogēna vairākām laboratorijas dzīvnieku sugām.

Dzīvniekiem prostaglandīnu sintēzes inhibitora lietošana palielināja grūtniecības pārtraukšanas risku pirms un pēc implantācijas un embriofetālu letalitāti. Bez tam ziņots, ka dzīvniekiem, kam deva prostaglandīnu sintēzes inhibitoru organogēnēzes periodā, palielinājās dažādu patoloģiju, arī kardiovaskulāru, biežums.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Celuloze, mikrokristāliskā
Laktoze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Hidroksipropilceluloze
Silīcija dioksīds, koloidālais, bezūdens
Talks
Rīcineļļa, hidroģenēta
Ciete, preželatinēta
Stearīnskābe
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Apvalks

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg apvalkotās tabletes

Hipromeloze
Triacetīns
Talks
Polivinilspirts (daļēji hidrolizēts)
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Glicerīna monokaprīlkaprāts (E422)
Nātrija laurilsulfāts

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg apvalkotās tabletes

Hipromeloze
Triacetīns
Talks
Polivinilspirts (daļēji hidrolizēts)
Titāna dioksīds (E171)
Alūra sarkanais AC (E129)
Glicerīna monokaprīlkaprāts (E422)
Nātrija laurilsulfāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Blisteri: 2 gadi
Pudeles: 15 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija blisteri ar desikanta slāni pa 28 vai 30 apvalkotām tabletēm.
Alumīnija perforēti dozējami vienību blisteri ar desikanta slāni pa 28 vai 30 apvalkotām tabletēm.

ABPE pudeles ar baltu, caurspīdīgu, skrūvējamu polipropilēna vāciņu, alumīnija aizdari un desikantu pa 100 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg apvalkotās tabletes

EU/1/19/1395/001 - Kartona kastītes pa 28 apvalkotajām tabletēm alumīnija blisteros

EU/1/19/1395/002 - Kartona kastītes pa 30 apvalkotajām tabletēm alumīnija blisteros

EU/1/19/1395/003 - Kartona kastītes pa 28 x 1 (dozējamu vienību) apvalkotajai tabletei alumīnija blisteros

EU/1/19/1395/004 - Kartona kastītes pa 30 x 1 (dozējamu vienību) apvalkotajai tabletei alumīnija blisteros

EU/1/19/1395/005 - Kartona kastītes pa 100 apvalkotajām tabletēm ABPE pudelē

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg apvalkotās tabletes

EU/1/19/1395/006 - Kartona kastītes pa 28 apvalkotajām tabletēm alumīnija blisteros

EU/1/19/1395/007 - Kartona kastītes pa 30 apvalkotajām tabletēm alumīnija blisteros

EU/1/19/1395/008 - Kartona kastītes pa 28 x 1 (dozējamu vienību) apvalkotajai tabletei alumīnija blisteros

EU/1/19/1395/009 - Kartona kastītes pa 30 x 1 (dozējamu vienību) apvalkotajai tabletei alumīnija blisteros

EU/1/19/1395/010 - Kartona kastītes pa 100 apvalkotajām tabletēm ABPE pudelē

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 9. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

McDermott Laboratories Limited, tirgū darbojas ar nosaukumu Gerard Laboratories, tirgū darbojas ar nosaukumu Mylan Dublin, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Īrija

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

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības *atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā)*, kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

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

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg apvalkotās tabletes
clopidogrelum/acidum acetylsalicylicum

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMI UN DAUDZUMI

Katra apvalkotā tablete satur 75 mg klopidogrela (hidrogēnsulfāta veidā) un 75 mg acetilsalicilskābes.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Blisteris

28 apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes

Dozējamu vienību blisteri

28 × 1 apvalkotā tablete

30 × 1 apvalkotā tablete

Pudeles

100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Nenorīt desikantu.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1395/001 - 28 apvalkotās tabletes alumīnija blisteros
EU/1/19/1395/002 - 30 apvalkotās tabletes alumīnija blisteros
EU/1/19/1395/003 - 28 x 1 (dozējamu vienību) apvalkotā tablete alumīnija blisteros
EU/1/19/1395/004 - 30 x 1 (dozējamu vienību) apvalkotā tablete alumīnija blisteros
EU/1/19/1395/005 - 100 apvalkotās tabletes ABPE pudelē

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES MARĶĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg apvalkotās tabletes
clopidogrelum/acidum acetylsalicylicum

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMI UN DAUDZUMI

Katra apvalkotā tablete satur 75 mg klopidogrela (hidrogēnsulfāta veidā) un 75 mg acetilsalicilskābes.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Nenorīt desikantu.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1395/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg tabletes

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg apvalkotās tabletes
clopidogrelum/acidum acetylsalicylicum

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMI UN DAUDZUMI

Katra apvalkotā tablete satur 75 mg klopidogrela (hidrogēnsulfāta veidā) un 100 mg acetilsalicilskābes.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un alūra sarkano AC.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Blisteris

28 apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes

Dozējamu vienību blisteri

28 × 1 apvalkotā tablete

30 × 1 apvalkotā tablete

Pudeles

100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšējīgai lietošanai
Nenorīt desikantu.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1395/006 - 28 apvalkotās tabletes alumīnija blisteros
EU/1/19/1395/007 - 30 apvalkotās tabletes alumīnija blisteros
EU/1/19/1395/008 - 28 x 1 (dozējamu vienību) apvalkotā tablete alumīnija blisteros
EU/1/19/1395/009 - 30 x 1 (dozējamu vienību) apvalkotā tablete alumīnija blisteros
EU/1/19/1395/010 - 100 apvalkotās tabletes ABPE pudelē

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES MARĶĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg apvalkotās tabletes
clopidogrelum/acidum acetylsalicylicum

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMI UN DAUDZUMI

Katra apvalkotā tablete satur 75 mg klopidogrela (hidrogēnsulfāta veidā) un 100 mg acetilsalicilskābes.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un alūra sarkano AC.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Nenorīt desikantu.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1395/010

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg tabletes

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg apvalkotās tabletes **Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg apvalkotās tabletes** *clopidogrelum/acidum acetylsalicylicum*

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan lietošanas
3. Kā lietot Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan un kādam nolūkam to lieto

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan satur klopidogrelu un acetilsalicilskābi (ASS) un pieder zāļu grupai, ko sauc par prettrombocītu līdzekļiem. Trombocīti ir ļoti mazi asins formelementi, kas salīp kopā asinsreces procesā. Novēršot šo salīpšanu, antitrombocitārie līdzekļi dažu veidu asinsvados, ko sauc par artērijām, mazina asins recekļa veidošanās iespēju (procesu, ko sauc par aterotrombozi).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan lieto pieaugušiem cilvēkiem, lai novērstu asins recekļu (trombu) veidošanos cietās artērijās, kas var izraisīt aterotrombotiskus notikumus (piemēram, insultu, sirdslēkmi vai nāvi).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan Jums parakstīts divu atsevišķu zāļu vietā, klopidogrels un ASS, lai palīdzētu novērst asins recekļu veidošanos, jo Jums ir bijušas stipras sāpes krūtīs, ko sauc par nestabilu stenokardiju vai sirdslēkmi (miokarda infarktu). Šī traucējuma ārstēšanai ārsts var būt Jums nosprostotā vai sašaurinātajā artērijā ievietojis stentu, lai atjaunotu efektīvu asins plūsmu.

2. Kas Jums jāzina pirms Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan lietošanas

Nelietojiet Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret klopidogrelu, acetilsalicilskābi (ASS) vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jums ir alerģija pret citām zālēm, kurus sauc par nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem, ko parasti lieto, lai ārstētu muskuļu un locītavu sāpīgus un/vai iekaisīgus stāvokļus.
- ja Jums ir slimība, kas ietver astmas, izdalījumu no deguna un deguna polipu (deguna izaugumu veids) kombināciju.
- ja Jums ir slimība, kas pašreiz izraisa asiņošanu, piemēram, kuņģa čūla vai asiņošana smadzenēs.
- ja Jums ir smaga aknu slimība.
- ja Jums ir smaga nieru slimība.
- ja esat pēdējā grūtniecības trimestrī.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja kāda no tālāk minētām situācijām attiecas uz Jums, Jums par to jāpastāsta ārstam pirms

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan lietošanas:

- ja Jums ir asiņošanas risks, piemēram,
 - slimība, kas Jums rada iekšējas asiņošanas risku (piemēram, kuņģa čūla);
 - asins slimība, kas rada iekšējas asiņošanas tendenci (jebkuru Jūsu organisma audu, orgānu vai locītavu asiņošana);
 - nesen bijusi nopietna trauma,
 - nesen veikta operācija (tostarp stomatoloģiska),
 - turpmāko 7 dienu laikā ir plānota operācija (tostarp stomatoloģiska).
- ja Jums bijis receklis smadzeņu artērijā (išēmisks insults), kas radies pēdējās septiņās dienās.
- ja Jums ir nieru vai aknu slimība.
- ja Jūsu anamnēzē ir astma vai alerģiskas reakcijas, arī alerģija pret jebkurām zālēm, kas lietotas Jūsu slimības ārstēšanai.
- ja Jums ir podagra.
- ja Jūs lietojat alkoholu, jo tādā gadījumā ir palielināts kuņģa-zarnu trakta asiņošanas vai bojājuma risks.
- ja Jums ir stāvoklis, ko sauc par glikozes-6-fosfāta dehidrogenāzes (G6FD) deficītu, jo pastāv īpašas formas anēmijas (mazs sarkano asins šūnu skaits) veidošanās risks.

Lietojot Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

- Jums jāpastāsta savam ārstam
 - ja tiek plānota ķirurģiska (arī stomatoloģiska) operācija;
 - ja Jums ir jebkādas kuņģa vai vēdera sāpes vai kuņģa vai zarnu asiņošana (sarkani vai melni izkārnījumi).
- Jums jāpastāsta savam ārstam nekavējoties, ja Jums rodas medicīniskais stāvoklis, kas zināms kā trombotiska trombocitopēniska purpura jeb TTP un izpaužas ar drudzi un zilumiem zem ādas, kas var rasties kā sarkani punkti kniepadatas gala lielumā ar neizskaidrojamu ārkārtēju nogurumu, apjukumu, ādas vai acu dzeltēšanu (dzelti) vai bez šīm izpausmēm (skatīt 4. punktu).
- Ja Jūs iegriežat sev vai savainojat sevi, var paiet ilgāks laiks līdz apstājas asiņošana. Tas saistīts ar Jūsu zāļu darbību, jo tās novērš asins recekļu veidošanos. Tas neattiecas uz nelieliem iegriezumiem un traumām, piemēram, sagriežanos skujoties. Tomēr, ja esat nobažījies par asiņošanu, Jums uzreiz jāsazinās ar savu ārstu (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").
- Jūsu ārsts var nosūtīt Jūs veikt asinsanalīzes.

Bērni un pusaudži

Bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan lietošanai nav paredzēts. Gadījumos, kad acetilsalicilskābi (ASS) saturošas zāles nozīmē bērniem vai pusaudžiem ar vīrusu infekciju, pastāv saistība starp ASS lietošanu un Reja sindroma attīstību. Reja sindroms ir ļoti reta slimība, kuras iznākums var būt letāls.

Citas zāles un Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

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

Dažas citas zāles var ietekmēt Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan lietošanu vai otrādi.

Jums noteikti jāpasaka ārstam, ja Jūs lietojat

- zāles, kas var Jums palielināt asiņošanas risku, piemēram:
 - iekšķīgi lietojamus antikoagulantus, zāles, ko lieto, lai samazinātu asins recekļu veidošanos,
 - ASS vai citu nesteroīdu pretiekaisuma līdzekli, ko parasti izmanto sāpīgu un/vai iekaisīgu muskuļu vai locītavu stāvokļu ārstēšanai,
 - heparīnu vai jebkuras citas injicējamas zāles, ko lieto asins recēšanas mazināšanai,
 - tiklopidīnu, citus prettrombocītu līdzekļus,
 - selektīvos serotonīna atpakaļsaistes inhibitorus (piemēram, bet ne tikai fluoksetīnu vai fluvoksamīnu) — zāles ko parasti lieto depresijas ārstēšanai,
 - rifampicīnu (lieto smagu infekciju ārstēšanai),

- omeprazolu vai esomeprazolu — zāles kuņģa darbības traucējumu ārstēšanai,
- metotreksātu — zāles, ko lieto, lai ārstētu smagu locītavu slimību (reimatoīdo artrītu) vai ādas slimību (psoriāzi),
- acetazolamīdu — zāles, ko lieto, lai ārstētu glaukomu (paaugstinātu intraokulāro spiedienu) vai epilepsiju, vai lai pastiprinātu urīna plūsmu,
- probenecīdu, benzbromaronu vai sulfīnpirazonu — zāles, ko lieto podagras ārstēšanai,
- flukonazolu vai vorikonazolu — zāles, ko lieto sēnīšu infekcijas ārstēšanai,
- efivarenu vai tenofovīru, vai citas pretretrovīrusu zāles (zāles, ko lieto HIV infekciju ārstēšanai),
- valproiskābi, valproātu vai karbamazepīnu — zāles dažu epilepsijas veidu ārstēšanai,
- vējbaku vakcīnu, zāles, ko izmanto vējbaku vai jostas rozes profilaksei, 6 nedēļu laikā no Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan lietošanas, kā arī gadījumā, ja Jums ir aktīva vējbaku vai jostas rozes infekcija (skatīt 2. punktu “Bērni un pusaudži”),
- moklobemīdu – zāles depresijas ārstēšanai,
- repaglinīdu — zāles diabēta ārstēšanai,
- paklitakselu — zāles vēža ārstēšanai,
- nikorandilu — zāles, ko lieto, lai ārstētu ar sirdi saistītas sāpes krūškurvī,
- opioīdus: ārstēšanas ar klopidogrelu laikā informējiet ārstu pirms Jums tiek nozīmēti jebkādi opioīdi (lieto stipru sāpju ārstēšanai),
- rosuvastatīnu (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai).

Jums jāpārtrauc cita klopidogrela lietošana, kamēr lietojat Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan.

ASS lietojot laiku pa laikam (ne vairāk par 1000 mg 24-stundu laikā), problēmas parasti nerodas, bet ilgstoša lietošana citos apstākļos jāapspriež ar ārstu.

Lietojot vienlaicīgi, metamizols (viela sāpju un drudža mazināšanai) var samazināt acetilsalicilskābes ietekmi uz trombocītu agregāciju (asins šūnas salīp kopā un veido asins recekli). Tādēļ šī kombinācija piesardzīgi jālieto pacientiem, kuri kardiovaskulārai aizsardzībai lieto mazas aspirīna devas.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan grūtniecības trešā trimestra laikā.

Šīs zāles labāk nelietot grūtniecības pirmā un otrā trimestra laikā.

Ja Jums ir grūtniecība vai aizdomas par grūtniecību, Jums par to jāpastāsta savam ārstam vai farmaceitam pirms Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan lietošanas. Ja Jums iestājas grūtniecība Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan lietošanas laikā, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu, jo grūtniecības laikā Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan nav ieteicams lietot.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti, kamēr lietojat šīs zāles.

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

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan neietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg apvalkotās tabletes satur alūra sarkano AC

Alūra sarkanais AC var izraisīt alerģiskas reakcijas.

3. Kā lietot Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan tablete dienā kopā ar glāzi ūdens, lietojot iekšķīgi ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Jums jālieto zāles vienā un tai pašā laikā katru dienu.

Atkarībā no Jūsu stāvokļa Jūsu ārsts noteiks, cik ilgi Jums jālieto Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan. Ja Jums ir bijusi sirdslēkme, to jāparaksta vismaz četru nedēļu ilgai lietošanai. Jebkurā gadījumā Jums jālieto Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan tik ilgi, kamēr Jūsu ārsts turpina to parakstīt.

Ja esat lietojis Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Ja esat aizmirsis ieņemt Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan devu, bet atceraties to 12 stundu laikā pēc parastā lietošanas laika, nekavējoties ieņemiet tableti un pēc tam lietojiet nākamo tableti parastā laikā.

Ja esat aizmirsis vairāk nekā 12 stundas, vienkārši lietojiet nākamo devu parastajā laikā. Nelietojiet divkārt devu, lai aizvietotu izlaisto tableti.

Ja pārtraucat lietot Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Nepārtrauciet ārstēšanu, ja vien ārsts Jums to nav licis. Pirms zāļu lietošanas pārtraukšanas vai lietošanas atsākšanas sazinieties ar ārstu.

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas

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

Visbiežāk novērotā blakusparādība, kas novērota, lietojot Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan, ir asiņošana. Asiņošana var izpausties kā kuņģa vai zarnu asiņošana, zilumi, hematoma (neparasta asiņošana vai zilumu veidošanās zem ādas), deguna asiņošana, asinis urīnā. Nelielā skaitā gadījumu ziņots arī par acs asiņošanu, asiņošanu galvas smadzenēs (īpaši gados vecākiem cilvēkiem), plaušās vai locītavās.

Ja Jums Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan lietošanas laikā rodas ilgstoša asiņošana

Ja Jūs iegriezāt sev vai savainojat sevi, var paiet ilgāks laiks līdz apstājas asiņošana. Tas saistīts ar Jūsu zāļu darbību, jo tās novērš asins recekļu veidošanos. Tas neattiecas uz nelieliem iegriezumiem un traumām, piemēram, sagriešanos skujojoties. Tomēr, ja Jums rodas bažas par asiņošanu, tūlīt sazinieties ar ārstu (skatīt 2. punktu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Citas blakusparādības ir šādas

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

caureja, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi vai grēmas.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

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

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

vertigo, krūšu palielināšanās vīriešiem.

Loti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

dzelte (ādas un/vai acu dzeltena nokrāsa), dedzinoša sajūta kuņģī un/vai barības vadā; stipras sāpes vēderā kopā ar muguras sāpēm vai bez tām; drudzis, apgrūtināta elpošana, dažreiz kopā ar klepu; ģeneralizētas alerģiskas reakcijas (piemēram, vispārēja karstuma sajūta ar pēkšņu vispārēju diskomfortu līdz ģībonim); mutes dobuma tūska; bulozi izsitumi; alerģiskas reakcijas uz ādas; mutes dobuma gļotādas iekaisums (stomatīts); pazemināts asinsspiediens; apjukums; halucinācijas; sāpes locītavās; muskuļu sāpes; garšas sajūtas traucējumi vai garšas sajūtas zudums, sīko asinsvadu iekaisums.

Blakusparādību biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

čūlas perforācija, troksnis ausīs, dzirdes zudums, pēkšņa dzīvību apdraudoša alerģiska vai paaugstinātas jutības reakcija ar sāpēm krūškurvī vai vēderā, nieru slimība, zems cukura līmenis asinīs, podagra (sāpīgas, pietūkušas locītavas, ko izraisa urīnskābes kristāli) un pārtikas alerģijas paasinājums, īpaša anēmijas (mazs sarkano asins šūnu skaits) forma (skatīt 2. punktu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”), tūska.

Turklāt Jūsu ārsts var konstatēt pārmaiņas Jūsu asins vai urīna analīzēs.

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, blistera vai pudeles pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Nelietojiet šīs zāles, ja ievērojat jebkādas redzamas bojājuma pazīmes.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan satur

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg apvalkotās tabletes

Aktīvās vielas ir klopidogrels un acetilsalicilskābe (ASS). Katra tablete satur 75 mg klopidogrela (hidrogēnsulfāta veidā) un 75 mg acetilsalicilskābes.

Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, laktoze (skatīt 2. punktu “Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan satur laktozi”), kroskarmelozes nātrija sāls, hidroksipropilceluloze, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, talks, hidrogenēta rīcineļļa, preželatinēta cieta, stearīnskābe, dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Tabletes apvalks: hipromeloze, triacetīns, talks, polivinilspirts (daļēji hidrolizēts), titāna dioksīds (E171), glicerīna monokaprīlkaprāts (E422), nātrija laurilsulfāts, dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg apvalkotā tablete

Aktīvās vielas ir klopidogrels un acetilsalicilskābe (ASS). Katra tablete satur 75 mg klopidogrela (hidrogēnsulfāta veidā) un 100 mg acetilsalicilskābes.

Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, laktoze (skatīt 2. punktu “Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan satur laktozi”), kroskarmelozes nātrija sāls, hidroksipropilceluloze, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, talks, hidrogenēta rīcineļļa, preželatinēta cieta, stearīnskābe, dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Tabletes apvalks: hipromeloze, triacetīns, talks, polivinilspirts (daļēji hidrolizēts), titāna dioksīds (E171), glicerīna monokaprīlkaprāts (E422), nātrija laurilsulfāts, alūra sarkanais AC (E129) (skatīt 2. punktu “Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan satur alūra sarkano AC”).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan ārējais izskats un iepakojums

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, ovālas, abpusēji izliktas tabletes, kam vienā pusē ir iegravēts “CA2”, bet otrā pusē — burts “M”.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg apvalkotās tabletes ir rozā, ovālas, abpusēji izliktas tabletes, kam vienā pusē ir iegravēts “CA3”, bet otrā pusē — burts “M”.

Tabletes ir iepakotas blisteriepakojumos pa 28 vai 30 tabletēm, perforētu dozējamu vienību blisteru iepakojumā ar 28 vai 30 tabletēm vai plastmasas pudelēs pa 100 tabletēm. Pudeles satur desikantu. Desikants nav paredzēts ēšanai.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotāji

McDermott Laboratories Limited, tirgū darbojas ar nosaukumu Gerard Laboratories, tirgū darbojas ar nosaukumu Mylan Dublin, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Īrija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Viatrix 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

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.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

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viartis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

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