

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg / 75 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg klopidoirelio (*clopidogrelum*) (vandenilio sulfato pavidalu) ir 75 mg acetilsalicilo rūgšties (*acidum acetylsalicylicum*) (ASR).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 48 mg laktozės.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg / 100 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg klopidoirelio (*clopidogrelum*) (vandenilio sulfato pavidalu) ir 100 mg acetilsalicilo rūgšties (*acidum acetylsalicylicum*) (ASR).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 48 mg laktozės ir 0,81 mg alura raudonojo AC.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

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

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

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

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

Daugiau duomenų pateikta 5.1 skyriuje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusiesiems ir senyviems pacientams

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

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

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

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

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

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

Praleidus dozę:

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

Vaikų populiacija

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

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Pacientų, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, gydymo patirties yra nedaug (žr. 4.4 skyrių). Todėl šiems pacientams Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris reikia skirti atsargiai.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Pacientų, sergančių vidutinio sunkumo kepenų liga, kuri gali sąlygoti kraujavimo diatezę, gydymo patirties yra nedaug (žr. 4.4 skyrių). Todėl šiems pacientams Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris reikia skirti atsargiai.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

4.3 Kontraindikacijos

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

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Sunkus kepenų veiklos sutrikimas.
- Patologinis kraujavimas, pavyzdžiui, kraujuojanti pepsinė opa arba kraujo išsiliejimas į smegenis.

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

- Padidėjęs jautrumas nesteroidiniams vaistiniams preparatams nuo uždegimo (NVNU) ir pacientams, kuriems yra astmos sindromas, rinitas ir nosies polipai. Pacientams, kuriems jau yra mastocitozė ir kuriems acetilsalicilo rūgšties vartojimas gali sukelti sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų (įskaitant kraujotakos šoką su paraudimu, hipotenzija, tachikardija ir vėmimu).
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min).
- Didesnės nei 100 mg per parą dozės trečiąjį nėštumo trimestrą (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimas ir hematologiniai sutrikimai

Jei gydant atsiranda klinikinių kraujavimo simptomų, reikia nedelsiant nustatyti kraujo ląstelių kiekį ir (arba) atlikti kitus reikiamus tyrimus, nes vaistinis preparatas kelia kraujavimo pavojų ir gali pasireikšti nepageidaujamų hematologinių reakcijų (žr. 4.8 skyrių). Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris, sudėtinį antitrombocitinį vaistinį preparatą, turi atsargiai vartoti pacientai, kuriems gali būti padidėjęs kraujavimo pavojus po traumos, operacijos arba dėl kitokios pataloginės būklės, taip pat pacientai, gydomi nesteroidiniais vaistiniais preparatais nuo uždegimo, įskaitant Cox-2 inhibitorius, heparinu, glikoproteino IIb/IIIa inhibitoriais, selektyviais serotonininio reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI), arba stipriais CYP2C19 induktoriais, trombolizininiais vaistiniais preparatais arba kitais vaistiniais preparatais, susijusiais su kraujavimo rizika, pvz., pentoksifilinu (žr. 4.5 skyrių). Dėl padidėjusios kraujavimo rizikos trigubas antitrombocitinis gydymas (klopidogrelis + ASR + dipiridamolis) antrinei insulto profilaktikai nėra rekomenduojamas pacientams, kuriuos ištinka ūminis ne kardioembolinis išeminis insultas arba praeinantysis smegenų išemijos priepuolis (PSIP) (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius). Pacientą reikia atidžiai stebėti, kad būtų laiku nustatyti kraujavimo požymiai, įskaitant slaptąjį kraujavimą, ypač pirmosiomis gydymo savaitėmis ir (arba) po invazinių širdies tyrimų ar operacijų. Kartu vartoti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris ir geriamuosius antikoaguliantus nerekomenduojama, nes gali sustiprėti kraujavimas (žr. 4.5 skyrių).

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris ilgina kraujavimo laiką, todėl jį turi atsargiai vartoti pacientai, kuriems yra didesnis kraujavimo pavojus (ypač kraujavimo iš virškinimo trakto ir į akis).

Pacientą reikia įspėti, kad vartojant Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris gali ilgiau kraujuoti ir kad jis praneštų gydytojui apie bet kokią neįprastą (pagal vietą arba trukmę) kraujavimą.

Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP)

Pavartoję klopidogrelį, net ir trumpai, labai retai pacientai suserga trombine trombocitopenine purpura (TTP). Ji pasireiškia trombocitopenija ir mikroangiopatine hemolizine anemija, susijusia su neurologiniais simptomais, inkstų veiklos sutrikimu arba karščiavimu. TTP, kuri gali baigtis mirtimi, būtina gydyti nedelsiant; vienas iš gydymo būdų – plazmaferezė.

Įgyta hemofilija

Gauta pranešimų apie vartojusiems klopido grelio pasireiškusių įgytą hemofiliją. Nustačius izoliuoto dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (DATL) pailgėjimą, pasireiškiantį su kraujavimu arba be jo, reikia įvertinti įgytos hemofilijos atsiradimo galimybę. Pacientai, kuriems yra diagnozuota įgyta hemofilija, turi būti prižiūrimi ir gydomi specialistų, o klopido grelio vartojimas turi būti nutrauktas.

Neseniai buvusi praeinanti išeminė ataka arba insultas

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

Citochromas P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

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

CYP2C8 substratai

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

Kryžminės reakcijos vartojant tienopiridinų

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

Dėl sudėtyje esančios ASR vaistinių preparatų reikia skirti atsargiai

- Pacientams, kuriems yra buvę astmos ar alerginių sutrikimų, nes jiems yra didesnis padidėjusio jautrumo reakcijų pavojus;
- Pacientams sergantiems podagra, nes mažos ASR dozės didina uratų koncentracijas;
- Vaikams iki 18 metų, dėl galimo ASR ryšio su *Reye* sindromu. *Reye* sindromas yra labai reta liga, kuri gali būti mirtina;
- Pacientams, kurių organizme trūksta gliukozės-6-fosfatdehidrogenazės (angl. *G6PD*), dėl hemolizės rizikos vaistinio preparato turi būti skiriama atidžiai prižiūrint gydytojui (žr. 4.8 skyrių);
- Kartu su ASR vartojamas alkoholis gali didinti virškinimo trakto pažeidimo riziką. Pacientus būtina informuoti, kad klopido grelio ir ASR derinį vartojant kartu su alkoholiu (ypač jei alkoholio vartojama nuolat arba dideliais kiekiais) kyla virškinimo trakto pažeidimo ir kraujavimo rizika (žr. 4.5 skyrių).

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

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

Virškinimo traktas (VT)

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris reikia skirti atsargiai pacientams, kuriems yra buvę pepsinių opų, kraujavimas iš skrandžio ar dvylikapirštės žarnos ar lengvų viršutinės VT dalies simptomų, nes tai gali būti dėl skrandžio išopėjimo, kuris gali lemti kraujavimą. Gali pasireikšti nepageidaujami poveikiai VT, tarp jų skrandžio skausmas, rėmuo, pykinimas, vėmimas ir kraujavimas iš virškinimo trakto. Lengvi VT dalies simptomai, tokie kaip nevirškinimas, yra dažni ir gali pasireikšti gydant bet kuriuo metu. Gydytojai visada turi būti budrūs dėl VT išopėjimo ir kraujavimo požymių atsiradimo, net ir tuo atveju, jei anksčiau virškinimo trakto simptomų nėra buvę. Pacientams reikia pasakyti apie nepageidaujamų poveikių virškinimo traktui požymius ir simptomus ir kaip elgtis, jeigu jie pasireikštų (žr. 4.8 skyrių).

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

Pagalbinės medžiagos

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

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg / 100 mg plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra alura raudonojo AC, kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, susiję su kraujavimo rizika

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

Geriamieji antikoagulantai

Kartu vartoti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris ir geriamųjų antikoagulantų nerekomenduojama, nes gali sustiprėti kraujavimas (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, ilgai gydomiems varfarinu, klopidogrelio vartojimas 75 mg per parą nepakeitė S-varfarino farmakokinetikos arba Tarptautinio normalizuoto santykio (angl. INR). Tačiau klopidogrelio vartojimas kartu su varfarinu padidina kraujavimo riziką dėl savarankiško poveikio hemostazei.

Glikoproteino IIb/IIIa inhibitoriai

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

Heparinas

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

Tromboliziniai vaistiniai preparatai

Kartu vartojamų klopido­grelio, specifiskai fibriną veikiančių bei kitokių trombolizinių vaistinių preparatų ir heparino grupės preparatų saugumas buvo vertinamas tyrimo su ūminį miokardo infarktą patyrusiais pacientais metu. Kliniskai reikšmingo kraujavimo atsiradimo dažnis buvo panašus į nustatytą kartu vartojant trombolizinių vaistinių preparatų ar heparino ir ASR (žr. 4.8 skyrių). Klopido­grelio /acetilsalicilo rūgšties vartojimo su kitais trombolizininiais vaistininiais preparatais saugumas formaliai nenu­statytas, juos kartu reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo (NVNU)

Klinikinio tyrimo metu sveikiems savanoriams, kartu vartojusiems klopido­grelį ir naprokseną, padidino kraujo praradimą dėl slapto kraujavimo iš virškinimo trakto. Dėl to vartoti kartu su NVNU (įskaitant Cox-2 inhibitorius) nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Eksperimentiniai duomenys rodo, kad ibuprofeną vartojant kartu su mažomis aspirino dozėmis, ibuprofenas gali slopinti aspirino poveikį trombocitų agregacijai. Tačiau, šių duomenų trūkumai ir abejonės, ar galima *ex vivo* duomenis ekstrapoliuoti klinicinei situacijai reiškia, kad negalima daryti tvirtų išvadų apie pastovų ibuprofeno vartojimą, ir manoma, kad atsitiktinis ibuprofeno pavartojimas jokio kliniskai reikšmingo poveikio nesukels (žr. 5.1 skyrių).

Metamizolas

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

SSRI

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

Gydymas kitais vaistininiais preparatais ir klopido­greliu

CYP2C19 induktoriai

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

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

CYP2C19 inhibitoriai

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

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

Protonų siurblio inhibitoriai (PSI)

Vartojant 80 mg omeprazolo kartą per parą kartu su klopido­greliu tuo pačiu metu arba tarp šių dviejų vaistinių preparatų vartojimo darant 12 valandų pertrauką, 45 % sumažėja aktyvaus klopido­grelio

metabolito ekspozicija (vartojant įsotinimo dozę) ir 40 % (vartojant palaikomąją dozę). Sumažėjimas buvo susijęs su 39 % (vartojant įsotinimo dozę) ir 21 % (vartojant palaikomąją dozę) trombocitų agregacijos slopinimo sumažėjimu. Tikėtina, kad ezomeprazolas su klopidoireliu sąveikauja panašiai.

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

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

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

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

Sustiprinta antiretrovirusinė terapija (ART): ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems taikyta sustiprinta antiretrovirusinė terapija (ART), yra padidėjusi kraujagyslinių reiškinių rizika

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems taikyta ritonaviru arba kobicistatu sustiprinta ART, nustatytas reikšmingai silpnesnis trombocitų agregacijos slopinimas. Nors šių duomenų klinikinė reikšmė neaiški, gauta pavienių pranešimų apie ŽIV užsikrėtusius pacientus, gydytus ritonaviru sustiprinta ART, kuriems pašalinus kraujagyslės obstrukciją pasireiškė pakartotinės okliuzijos reiškinių arba trombozinių reiškinių taikant įsotinamąjį gydymą klopidoireliu. Kartu vartojant klopidoirelį ir ritonavirą, gali susilpnėti vidutinis trombocitų slopinimas. Todėl nerekomenduojama klopidoirelio vartoti kartu su sustiprinta ART.

Kiti vaistiniai preparatai

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

Klopidoirelis nekeitė kartu vartojamo digoksino ar teofilino farmakokinetikos. Antacidiniai vaistiniai preparatai nekeitė klopidoirelio absorbcijos.

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

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

ASR deriniai su kitais vaistiniais preparatais

Buvo pastebėta ASR sąveika su toliau išvardytais vaistiniais preparatais.

Urikozuriniai (benzbromaronas, probenecidas, sulfinpirazonas) vaistiniai preparatai

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

Metotreksatas

Dėl sudėtyje esančios ASR metotreksatą didesnėmis kaip 20 mg per savaitę dozėmis kartu su Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatrix reikia skirti atsargiai, nes jis gali slopinti metotreksato inkstų klirensą, o tai galėtų lemti toksiinį poveikį kaulų čiulpsams.

Tenofoviras

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

Valproinė rūgštis

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

Vakcina nuo vėjaraupių

Po skiepavimo vėjaraupių vakcina pacientams salicilatų rekomenduojama nevartoti šešias savaites. Vėjaraupių infekcijos laikotarpiu pavartojus salicilatų pasireiškė Reye sindromo atvejų (žr. 4.4 skyrių).

Acetazolamidas

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

Nikorandilis

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

Kitokia sąveika su ASR

Taip pat buvo pastebėtos didesnių ASR dozių (veikiančių priešūždegimiškai) sąveikos su šiais vaistiniais preparatais: angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais, fenitoinu, betablokatoriais, diuretikais ir per burną vartojamais hipoglikeminiais vaistiniais preparatais.

Alkoholis

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

Kitokia sąveika su klopido greliu ir ASR

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

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

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

Rozuvastatinas

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

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

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

Klopidoirelis:

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

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

ASR

Mažos dozės (100 mg per parą arba mažesnės):

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

Didesnės nei 100 mg per parą ir mažesnės nei 500 mg per parą dozės:

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

500 mg per parą ir didesnės dozės:

Prostaglandinų sintezės slopinimas gali neigiamai paveikti nėštumą ir (arba) embriono / vaisiaus vystymąsi. Epidemiologinių tyrimų duomenys rodo, kad ankstyvojo nėštumo laikotarpiu, po prostaglandinų sintezės inhibitoriaus pavartojimo, padidėja persileidimo, širdies apsigimimų ir įgimto pilvo sienos plyšio rizika. Širdies ir kraujagyslių apsigimimų absoliuti rizika padidėjo nuo 1 % iki vidutiniškai 1,5 %. Tikėtina, kad rizika didėja priklausomai nuo dozės ir gydymo trukmės. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad prostaglandinų sintezės inhibitorių vartojimas turėjo toksinį poveikį jų reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Nuo 20-os nėštumo savaitės acetilsalicilo rūgšties vartojimas gali sukelti oligohidramnioną dėl vaisiaus inkstų funkcijos sutrikimo. Tai gali pasireikšti netrukus po gydymo pradžios ir paprastai yra grįžtama nutraukus gydymą. Be to, buvo gauta pranešimų apie arterinio latako susiaurėjimą po gydymo antrąjį trimestrą, kuris dažniausiai išnykdavo nutraukus gydymą. Todėl per pirmąjį ir antrąjį nėštumo trimestrą acetilsalicilo rūgšties vartoti nerekomenduojama, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Jei acetilsalicilo rūgštį vartoja moteris, mėginanti pastoti, arba jei ji vartojama per pirmąjį ir antrąjį nėštumo trimestrą, dozė turi būti kaip galima mažesnė, o gydymo trukmė kaip galima trumpesnė. Po kelias dienas trunkančio acetilsalicilo rūgšties poveikio nuo 20-os nėštumo savaitės reikėtų apsvarstyti galimybę prieš gimdymą stebėti, ar nėra oligohidramniono ir arterinio latako susiaurėjimo. Jei nustatomas oligohidramnionas arba arterinio latako susiaurėjimas, acetilsalicilo rūgšties vartojimą reikia nutraukti.

Per trečiąjį nėštumo trimestrą visi prostaglandinų sintezės inhibitoriai gali sukelti vaisiui:

- toksinį poveikį širdžiai ir plaučiams (priešlaikinį arterinio latako susiaurėjimą / užsidarymą ir plautinę hipertenziją);
- inkstų funkcijos sutrikimą (žr. pirmiau);

motinai ir naujagimiui, nėštumo pabaigoje:

- galimą kraujavimo laiko pailgėjimą ir antiagregacinį poveikį, kuris gali atsirasti net nuo labai mažų dozių;
- gimdos susitraukimų slopinimą, dėl kurio vėluoja ar prailgėja gimdymas.

Todėl trečiąjį nėštumo trimestrą draudžiama vartoti didesnes nei 100 mg per parą acetilsalicilo rūgšties dozes (žr. 4.3 skyrių). 100 mg per parą ir mažesnės dozės gali būti vartojamos tik esant griežtai akušerinei priežiūrai.

Žindymas

Nežinoma, ar klopidoogrelis išsiskiria į motinos pieną. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad klopidoogrelis išsiskiria į pieną. ASR į motinos pieną išsiskiria nedideliais kiekiais. Gydomo Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klopidoogrelis saugumas buvo vertintas klinikinių tyrimų metu tiriant daugiau nei 42 000 pacientų, iš jų daugiau kaip 30 000 vartojo klopidoogrelį ir ASR kartu, o daugiau nei 9 000 pacientų buvo gydomi 1-erius metus ar ilgiau. Toliau aptartos kliniškai svarbios nepageidaujamos reakcijos, stebėtos keturių pagrindinių klinikinių tyrimų – CAPRIE (šiuose tyrimuose klopidoogrelis lygintas su ASR), CURE, CLARITY ir COMMIT (šiuose tyrimuose klopidoogrelis ir ASR derinys palygintas su viena ASR) – metu. Bendrai paėmus tyrimo CAPRIE metu 75 mg klopidoogrelis dozės per parą poveikis buvo panašus į 325 mg ASR dozės poveikį ir nepriklausė nuo amžiaus, lyties ar rasės. Be klinikinių tyrimų patirties, buvo gauta ir savarankiškų pranešimų apie nepageidaujamas reakcijas.

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

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

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

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

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

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

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

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

Organų sistemų klasė	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas, dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija	Neutropenija, įskaitant sunkią neutropeniją	Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP) (žr. 4.4 skyrių), kaulų čiulpų nepakankamumas*, aplazinė anemija, pancitopenija, bicitopenija*, agranulocitozė, sunki trombocitopenija, įgyta hemofilija A, granulocitopenija, anemija, hemolizinė anemija, pasireiškusi pacientams, kurių organizme trūksta gliukozės-6-fosfatd ehidrogenazės (angl. G6PD)* (žr. 4.4 skyrių)
Širdies sutrikimai				Kounis sindromas (vazospastinė alerginė krūtinės angina / alerginis miokardo infarktas), pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijai į acetilsalicilo rūgštį* arba klopidoogrelį**

Organų sistemų klasė	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas, dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai				Anafilaksinis šokas*, seruminė liga, anafilaktoidinės reakcijos, kryžminės padidėjusio jautrumo vaistiniams preparatams reakcijos vartojant tienopiridinų (pvz., tiklopidino, prazugrelį) (žr. 4.4 skyrių)** , insulino autoimuninis sindromas, kuris gali sukelti sunkią hipoglikemiją, ypač HLA DRA4 potipį turintiems pacientams (jis dažnesnis japonų populiacijoje)** , alerginių simptomų, kuriuos sukėlė maistiniai alergenai, pasunkėjimas*
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai				Hipoglikemija*, podagra* (žr. 4.4 skyrių)
Psichikos sutrikimai				Haliucinacijos, sumišimas
Nervų sistemos sutrikimai		Kraujavimas į kaukolės ertmę (kai kurie atvejai buvo mirtini, ypač senyviems pacientams), galvos skausmas, parestezijos, galvos svaigimas		Skonio jutimo sutrikimai, ageuzija
Akių sutrikimai		Kraujavimas į akis (junginėje, akyje, tinklainėje)		
Ausų ir labirintų sutrikimai			Galvos sukimasis	Klausos praradimas* ar spengimas ausyse*

Organų sistemų klasė	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas, dažnis nežinomas
Kraujagyslių sutrikimai	Kraujosruva			Sunkus kraujavimas, kraujavimas iš operacinės žaizdos, vaskulitas (įskaitant Henocho-Šionleino [Henoch-Schönlein] purpurą *), hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kraujavimas iš nosies			Kraujavimas į kvėpavimo takus (kraujas skrepliuose, kraujavimas į plaučius), bronchospazmas, intersticinis pneumonitas, nekardiogeninė plaučių edema, jei vaistinio preparato vartojama ilgai ir atsiranda acetilsalicilo rūgšties sukeltų padidėjusio jautrumo reakcijų*, eozinofilinė pneumonija
Virškinimo trakto sutrikimai	Kraujavimas į virškinimo traktą, viduriavimas, pilvo skausmas, dispepsija	Skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opa, gastritas, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, vidurių pūtimas	Kraujavimas į retroperitoninį tarpą	Kraujavimas į virškinimo traktą ir retroperitoninį tarpą (kai kuriais atvejais pasibaigęs mirtimi), pankreatitas. Viršutinės virškinimo trakto dalies sutrikimai (ezofagitas, stemplės išopėjimas, perforacija, erozinis gastritas, erozinis dvylikapirštės žarnos uždegimas, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opos ir (arba) opų

Organų sistemų klasė	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas, dažnis nežinomas
				perforacija)*, apatinės virškinimo trakto dalies sutrikimai (plonosios [tuščiosios ir klubinės] ir storosios [gaubtinės ir tiesiosios] žarnos išopėjimas, kolitas ir žarnyno perforacija)*, viršutinės virškinimo trakto dalies simptomai*, tokie kaip skrandžio skausmas (žr. 4.4 skyrių); šios su ASR susijusios VT reakcijos gali būti susijusios arba nesusijusios su kraujavimu, jų gali atsirasti vartojant bet kokią acetilsalicilo rūgšties dozę, pacientams perspėjamųjų simptomų gali būti arba nebūti, sunkių VT reiškinių anksčiau gali būti buvę arba nebuvę*. Kolitas (įskaitant opinį ar limfocitinį kolitą), stomatitas, ūminis pankreatitas pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijai į acetilsalicilo rūgštį*

Organų sistemų klasė	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas, dažnis nežinomas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				Ūminis kepenų nepakankamumas, kepenų pažeidimas, daugiausia hepatoceliulinis*, hepatitas, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas*, nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai, lėtinis hepatitas*
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Kraujosruvos	Išbėrimas, niežulys, kraujavimas iš odos (purpura)		Pūslinis dermatitas (toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso-Džonsono [Stevens-Johnson] sindromas, daugiaformė eritema, ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė [angl. <i>acute generalised exanthematous pustulosis</i> , AGEP]), angioneurozinė edema, vaistinių preparatų sukeltas padidėjusio jautrumo sindromas, vaistinių preparatų sukeltas išbėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> , DRESS) (žr. 4.4 skyrių)*, eritematozinis išbėrimas arba eksfoliacija, dilgėlinė, egzema, paprastoji kerpligė, fiksuotas išbėrimas*

Organų sistemų klasė	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas, dažnis nežinomas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai			Ginekomastija	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				Kraujavimas į skeletą ar raumenis (hemartrozė), artritas, sąnarių skausmas, raumenų skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Hematurija		Inkstų nepakankamumas*, ūminis inkstų nepakankamumas (ypač pacientams, kuriems diagnozuotas inkstų funkcijos sutrikimas, širdies dekomensacija, nefritinis sindromas arba kurie kartu vartoja diuretikų)*, glomerulonefritas, padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Kraujavimas dūrio vietoje			Karščiavimas, edema*
Tyrimai		Pailgėjęs kraujavimo laikas, sumažėjęs neutrofilų skaičius, sumažėjęs trombocitų skaičius		

* Atitinka paskelbtą informaciją apie ASR, kurios dažnis nežinomas.

** Informacija, susijusi su klopidoogreliu, kurios dažnis nežinomas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9 Perdozavimas

Klopidoogrelis

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

ASR

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

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

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

Veikimo mechanizmas

Klopido grelis yra vaistinio preparato pirmtakas, kurio vienas iš metabolitų slopina trombocitų agregaciją. Norint gauti aktyvų metabolitą klopido grelis turi būti metabolizuojamas CYP450 fermentų, kurie slopina trombocitų agregaciją. Klopido grelio aktyvus metabolitas pasirinktinai slopina adenosindifosfato (ADP) jungimąsi prie trombocitų P2Y₁₂ receptorių, ADP negali aktyvinti GPIIb/IIIa komplekso, dėl to slopinama trombocitų agregacija. Dėl negrįžtamo jungimosi paveikti trombocitai pakinta visai jų gyvavimo trukmei (apytiksliai 7–10 parų) ir trombocitų veikla sunormalėja tik pasigaminus naujiems trombocitams. Blokuodamas trombocitų aktyvinimą atspalaidavusiu ADP, klopido grelis slopina ir kitų agonistų sukeliamą trombocitų agregaciją.

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

Farmakodinaminis poveikis

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

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

Eksperimentiniai duomenys rodo, kad ibuprofeną vartojant kartu su mažomis aspirino dozėmis, ibuprofenas gali slopinti aspirino poveikį trombocitų agregacijai. Vieno tyrimo metu, pavartojus vienkartinę 400 mg ibuprofeno dozę 8 valandas prieš arba 30 minučių po 81 mg greito atpalaidavimo formos aspirino pavartojimo, nustatytas sumažėjęs ASR poveikis tromboksano susidarymui arba trombocitų agregacijos slopinimui. Tačiau šių duomenų trūkumai ir abejonės, ar galima *ex vivo* duomenis ekstrapoliuoti klinicinei situacijai reiškia, kad negalima daryti tvirtų išvadų apie reguliarių ibuprofeno vartojimą, ir manoma, kad atsitiktinis ibuprofeno pavartojimas jokio kliniškai reikšmingo poveikio nesukels.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

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

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

Klopidoirelio ir ASR deriniu gydytų pacientų, kuriems pasireiškė pagrindinė vertinamoji baigtis (kardiovaskulinė [KV] mirtis, miokardo infarktas [MI] arba insultas), buvo 582 (9,3 %), o ASR gydytų pacientų – 719 (11,4 %); santykinė rizika (SR) klopidoirelio ir ASR deriniu gydytiems pacientams sumažėjo 20 % (95 % PI 10–28 %, $p = 0,00009$) (santykinė rizika sumažėjo 17 %, kai pacientai buvo gydomi konservatyviai, 29 % – kai buvo atliekama PTKA su stentu ar be jo, ir 10 % – kai buvo atliekama vainikinių arterijų šuntavimo [angl. *coronary artery bypass graft, CABG*]). Naujų širdies ir kraujagyslių reiškinių (pagrindinių vertinamųjų baigčių) išvengta, santykinė rizika sumažėjo 22 % (PI: 8,6, 33,4), 32 % (PI: 12,8, 46,4), 4 % (PI: –26,9, 26,7), 6 % (PI: –33,5, 34,3) ir 14 % (PI: –31,6, 44,2), atitinkamai per 0–1, 1–3, 3–6, 6–9 ir 9–12 tyrimo mėnesius. Po 3 mėnesių gydymo klopidoireliu ir ASR nauda toliau nedidėjo, o kraujavimų pavojus išliko (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimo CURE metu, vartojant klopidoirelį sumažėjo poreikis gydyti trombolizininiais vaistinėmis preparatais (santykinės rizikos sumažėjimas (SRS) = 43,3 %, PI: 24,3 %, 57,5 %) ir GPIIb / IIIa inhibitoriais (SRS = 18,2 %, PI: 6,5 %, 28,3 %).

Pacientų, kuriems nustatyta kompleksinė pagrindinė vertinamoji baigtis (KV mirtis, MI, insultas arba gydymui atspari išemija), klopidoirelio ir ASR derinio grupėje buvo 1 035 (16,5 %), o ASR grupėje –

1 187 (18,8 %); santykinė rizika klopidoirelio ir ASR deriniu gydymams pacientams sumažėjo 14 % (95 % PI 6–21 %, $p = 0,0005$). Ši nauda daugiausia priklausė nuo statistškai reikšmingo MI atvejų sumažėjimo (287 atvejai [4,6 %] klopidoirelio ir ASR derinio grupėje ir 363 atvejai [5,8 %] ASR grupėje). Įtakos pakartotinės hospitalizacijos dėl nestabilios krūtinės anginos dažniui nepastebėta.

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

Klopidoirelio saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems ūminiu MI su ST segmento pakilimu, buvo vertintas 2 atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamų dvigubai koduotų klinikinių tyrimų CLARITY, prospektyvinės CLARITY pogrupių analizės (CLARITY PCI) ir COMMIT metu.

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

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

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

Į 2×2 faktorialo modelio klinikinį tyrimą COMMIT buvo įtraukti 45 852 pacientai, kuriems nuo įtariamo MI, su jį patvirtinančiais EKG pakitimais (pvz., ST pakilimas, ST nusileidimas ar kairiosios

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

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

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

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

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

EXCELLENT (*Xience/Promus ir Cypher veiksmingumo mažinant vėlyvąjį netekimą po stentavimo palyginimas*, angl. *Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting*).

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

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

Gydymo stipresnio poveikio P2Y₁₂ receptorių inhibitoriumi keitimas į gydymą klopido greliu kartu su aspirinu po ūminės ŪVAS fazės tirtas dviejų atsitiktinių imčių tyrėjų inicijuotų tyrimų (TIT), TOPIC ir TROPICAL-ACS, metu, vertinant klinikinių baigčių duomenis.

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

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

Į šį atsitiktinių imčių atvirąjį tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems pasireiškė ŪVAS ir kuriems reikėjo atlikti perkutaninę vainikinių arterijų intervenciją (PVAI). Aspiriną ir stipresnio poveikio P2Y₁₂ blokatorių vartojantys pacientai, kuriems vieną mėnesį neatsirado nepageidaujamų reiškinių, vietoj minėtų vaistinių preparatų pradėjo vartoti fiksuotų dozių aspirino ir klopidoogrelio derinį (susilpnintas dvigubas antitrombocitinis gydymas [angl. *de-escalated dual antiplatelet therapy* DATG]) arba tęsė tokį patį gydymą (nekeistas DATG).

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

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

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

Į šį atsitiktinių imčių atvirą tyrimą buvo įtraukti 2 610 pacientų, kuriems buvo ŪVAS su teigiamais biožymenimis ir buvo atlikta sėkminga PVAI. Pacientai buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir vartojo arba 5 mg, arba 10 mg prazugrelio per parą (0–14 dienomis) (n = 130), arba 5 mg, arba 10 mg prazugrelio per parą (0–7 dienomis), vėliau gydymą silpninant ir vartojant 75 mg klopidoogrelio per parą (8–14 dienomis) (n = 1306) derinyje su ASR (< 100 mg per parą). 14 dieną buvo atliktas trombocitų funkcijos tyrimas (TFT). Vien prazugreliu gydyti pacientai jo vartojimą tęsė 11,5 mėnesio.

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

Pagrindinė vertinamoji baigtis (sudėtinis kardiovaskulinės mirties, MI, insulto ir ≥ 2 klasės kraujavimo pagal BARC klasifikaciją dažnis per 12 mėnesių) buvo pasiekta ir parodė ne prastesnį poveikį.

Reiškinys atsirado devyniasdešimt penkiems pacientams (7 %) valdomo gydymo silpninimo grupėje ir 118 pacientų (9 %) kontrolinėje grupėje (p rodmuo nenusileidimui = 0,0004). Valdomas gydymo silpninimas nesukėlė nei kombinuotosios išemijos reiškinių rizikos padidėjimo (2,5 % gydymo silpninimo grupėje, palyginti su 3,2 % kontrolinėje grupėje; p neprastesnis negu = 0,0115), nei antrinės vertinamosios baigties ≥ 2 klasės kraujavimo pagal BARC klasifikaciją rizikos padidėjimo (5 % gydymo silpninimo grupėje, palyginti su 6 % kontrolinėje grupėje (p = 0,23)). Kumuliacinis visų kraujavimo reiškinių (1–5 klasės pagal BARC klasifikaciją) dažnis buvo 9 % (114 reiškinių) gydymo silpninimo grupėje, palyginti su 11 % (137 reiškiniai) kontrolinėje grupėje (p = 0,14).

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Klopido­grelio

Absorbcija

Vienkartinai ir kartotinai geriamas po 75 mg per parą klopido­grelio greitai absorbuojamas. Didžiausia nepakitusio klopido­grelio koncentracija kraujo plazmoje (apytiksliai 2,2–2,5 ng/ml išgėrus vienkartinę 75 mg dozę) susidaro maždaug po 45 minučių po pavartojimo. Sprendžiant iš metabolitų išsiskyrimo su šlapimu, absorbuojama bent 50 % vaistinio preparato.

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija

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

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

Eliminacija

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

Farmakogenetika

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

Dėl CYP2C19*1 alelio metabolizmas yra visiškai normalus, tuo tarpu dėl CYP2C19*2 ir CYP2C19*3 alelių jis būna sutrikęs. CYP2C19*2 ir CYP2C19*3 aleliai sudaro daugumą visų sutrikusios funkcijos alelių europidams (85 %) ir azijiečiams (99 %), kurių metabolizmas būna menkas. Kiti aleliai,

įskaitant CYP2C19*4, *5, *6, *7 ir *8, kurie yra susiję su metabolizmo nebuvimu ar susilpnėjimu, yra retesni. Pacientas, kuriam būdingas menkas metabolizmas, turės du netekusius funkcijos alelius, kurie apibūdinti anksčiau. Paskelbti CYP2C19 genotipų, lemiančių sutrikusį metabolizmą, dažniai yra vidutiniškai 2 % europidų, 4 % negridų ir 14 % kinų. Tyrimais galima nustatyti paciento CYP2C19 genotipą.

Kryžminiame tyrime, kuriame dalyvavo 40 sveikų asmenų, 10 asmenų iš kiekvienos iš keturių CYP2C19 metabolizmo grupių (metabolizmas labai aktyvus, aktyvus, vidutiniškas ir blogas), buvo tiriama farmakokinetika ir antitrombocitinis atsakas po to, kai jie 5 dienas vartojo 300 mg ir po to 75 mg per parą dozes arba 600 mg ir po to 150 mg per parą dozes (susidarė pusiausvyrinė koncentracija).

Esminio aktyvaus metabolito ekspozicijos ir vidutinio trombocitų agregacijos slopinimo (TAS) skirtumo tarp labai stipraus, stipraus ir vidutinio metabolizmo grupių nepastebėta. Blogai metabolizuojančiųjų grupėje aktyvaus metabolito ekspozicija sumažėjo 63–71 % lyginant su stipriai metabolizuojančių grupe. Po 300 mg/75 mg dozių vartojimo, antitrombocitinis atsakas silpnai metabolizuojančių grupėje sumažėjo – vidutinis TAS (5 μ M ADP) 24 % (po 24 valandų) ir 37 % (5 dieną) lyginant su stipriai metabolizuojančių TAS (39 % [po 24 valandų] ir 58 % [5 dieną]) ir vidutiniškai metabolizuojančių TAS (37 % [po 24 valandų] ir 60 % [5 dieną]). Silpnai metabolizuojančių grupėje, po 600 mg/150 mg dozių pavartojimo, aktyvaus metabolito ekspozicija buvo didesnė nei 300 mg/75 mg vartojusiųjų grupėje. Be to, TAS buvo 32 % (po 24 valandų) ir 61 % (5 dieną), tai yra didesnis nei silpnai metabolizuojančių grupėje, kurie vartojo 300 mg / 75 mg dozes, ir panašus į kitų CYP2C19 metabolizmo grupių, vartojusių 300 mg / 75 mg dozes. Tinkamas dozavimo režimas šiai pacientų populiacijai klinikinės baigties tyrimuose nenustatytas.

Remiantis anksčiau minėtais rezultatais, 6 tyrimų metu ir 335 klopido greliu gydytų stabilios būklės asmenų meta-analizė parodė, kad aktyvaus metabolito poveikis sumažėjo 28 % asmenų, kurių metabolizmas vidutiniškas ir 72 %, kurių metabolizmas yra silpnas, o trombocitų agregacijos slopinimas (5 μ M ADP) sumažėjo atitinkamai 5,9 % ir 21,4 % lyginant su tais, kurių metabolizmas yra stiprus.

Prospektyvinių atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų metu, CYP2C19 genotipo įtaka klopido greliu gydytų pacientų klinicinei baigčiai įvertinta nebuvo. Buvo atliktos retrospektyvinės analizės, tačiau siekiant įvertinti šį poveikį tik tiems klopido greliu gydytiems pacientams, kuriems buvo gauti genotipavimo rezultatai: CURE (n = 2721), CHARISMA (n = 2428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477) ir ACTIVE-A (n = 601), taip pat daugelis paskelbtų kohortinių tyrimų.

TRITON-TIMI 38 ir 3 kohortiniuose tyrimuose (Collet, Sibbing, Giusti), bendra pacientų grupė, kurių metabolizmas vidutiniškas ir silpnas, nustatyti dažnesni širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai (mirtis, miokardo infarktas ir insultas) arba stentų trombozės, lyginant su stipriai metabolizuojančiais.

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

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

Nei viena iš šių analizių nebuvo pakankamos apimties norint nustatyti silpnai metabolizuojančių baigties skirtumus.

Ypatingos pacientų grupės

Aktyvaus klopido grelio metabolito farmakokinetika ypatingoms pacientų grupėms nėra žinoma.

Sutrikusi inkstų funkcija

Kartotina vartojant po 75 mg klopido grelio per parą, kai inkstų veikla labai sutrikusi (kreatinino klirensas nuo 5 iki 15 ml/min), ADP sukelta trombocitų agregacija slopinama mažiau (25 %) negu

sveikų žmonių organizme, tačiau kraujavimo laikas pailgėja panašiai kaip ir sveikiems žmonėms, vartojantiems po 75 mg klopido grelio per parą. Be to, klinikinio požiūriu visi pacientai vaistinį preparatą toleruoja gerai.

Sutrikusi kepenų funkcija

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

Rasė

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

Acetilsalicilo rūgštis (ASR)

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija ir eliminacija

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris sudėtyje esanti ASR yra greitai plazmoje hidrolizuojama į salicilo rūgštį, ASR pusinis eliminacijos laikas yra nuo 0,3 iki 0,4 valandos, kai dozė svyruoja nuo 75 mg iki 100 mg. Salicilo rūgštis iš pradžių kepenyse konjuguojama susidarant salicilurinei rūgščiai, fenolio gliukuronidui, acilgliukuronidui ir keletui kitų mažiau svarbių metabolitų.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris sudėtyje esančios salicilo rūgšties pusinis eliminacijos laikas plazmoje yra maždaug 2 valandos. Salicilato metabolizmas yra prisotinamas, o bendrasis organizmo klirensas, didėjant koncentracijai serume, mažėja dėl riboto kepenų gebėjimo sintetinti tiek salicilurinę rūgštį, tiek fenolio gliukuronidą. Pavartojus toksines dozes (10–20 g), pusinis eliminacijos laikas plazmoje gali pailgėti iki daugiau kaip 20 valandų. Vartojant dideles ASR dozes, salicilo rūgšties pašalinimas atitinka zero-order kinetiką (t.y., eliminacijos dydis yra pastovus palyginti su koncentracija plazmoje), o menamas pusinis eliminacijos laikas yra 6 valandos ar daugiau.

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

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Klopidogrelis

Atliekant ikiklinikinius tyrimus su žiurkėmis ir babuiniais, dažniausiai pastebėtas poveikis buvo kepenų pokyčiai. Jie pasireiškė esant mažiausiai 25 kartus didesnėms dozėms nei žmonėms gydyti vartojamą 75 mg paros dozė; kepenų pokyčius sukėlė poveikis vaistinį preparatą metabolizuojantiems kepenų fermentams. Žmonėms, vartojusiems gydymą klopido grelio dozė, jokio poveikio metabolizuojantiems kepenų fermentams nepastebėta.

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

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

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

Ištirta, kad klopido grelis neveikia žiurkių patinų ir patelių vaisingumo, o žiurkėms ir triušiams nesukelia teratogeninio poveikio. Duodant klopido grelio žindančioms žiurkių patelėms šiek tiek lėtėjo žiurkiukų raida. Specialiais farmakokinetikos tyrimais, atliktais su žymėtu klopido greliu, nustatyta, kad nepakitęs vaistinio preparato ar jo metabolitų patenka į pieną. Dėl to gali pasireikšti tiesioginis (lengvas toksinis) arba netiesioginis (bloginantis pieno skonį) vaistinio preparato poveikis.

Acetilsalicilo rūgštis

Vienos dozės tyrimai parodė, kad išgertos ASR toksinis poveikis yra mažas. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimai parodė, kad mažesnes kaip 200 mg/kg per parą dozes žiurkės toleravo gerai, o šunys pasirodė jautresni už jas, galbūt dėl didesnio šunų jautrumo opas sukeliančiam NVNU poveikiui. Tiriant ASR, jos genotoksinio ar klastogeninio poveikio požymių nerasta. Nors formalių ASR kancerogeniškumo tyrimų neatlikta, nustatyta, kad jis neaktyvina navikų.

Toksinio poveikio reprodukcijai duomenys rodo, kad ASR kai kuriems laboratoriniams gyvūnams turi teratogeninį poveikį.

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė

Laktozė

Kroskarmeliozės natrio druska

Hidroksipropilceliuliozė

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Talkas

Hidrintas ricinų aliejus

Pregelifikuotas krakmolas

Stearino rūgštis

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Plėvelė

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

Hipromeliozė

Triacetinas

Talkas

Polivinilo alkoholis (iš dalies hidrolizuotas)

Titano dioksidas (E171)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Glicerolio monokaprilokapratas (E422)

Natrio laurilsulfatas

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

Hipromeliozė

Triacetinas

Talkas

Polivinilo alkoholis (iš dalies hidrolizuotas)

Titano dioksidas (E171)

Alura raudonasis AC (E129)

Glicerolio monokaprilokapratas (E422)

Natrio laurilsulfatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

Lizdinės plokštelės: 2 metai

Buteliukai: 15 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

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

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

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

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2020 m. sausio 9 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2024 m. kovo 8 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

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

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

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

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

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

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

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

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

Rizikos valdymo planas (RVP)

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

Lizdinės plokštelės

28 plėvele dengtų tablečių

30 plėvele dengtų tablečių

Dalomosios lizdinės plokštelės

28 × 1 plėvele dengta tabletė

30 × 1 plėvele dengta tabletė

Buteliukai

100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

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

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viartis 75 mg / 75 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

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

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

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

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPAŠTEBIMOJE IR NEPAŠIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/19/1395/005

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTAS

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

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg / 75 mg tabletės

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Viatris Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir alura raudonojo AC.
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

Lizdinės plokštelės

28 plėvele dengtų tablečių

30 plėvele dengtų tablečių

Dalomosios lizdinės plokštelės

28 × 1 plėvele dengta tabletė

30 × 1 plėvele dengta tabletė

Buteliukai

100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1395/006 - Dėžutė, kurioje yra 28 plėvele dengtos tabletės aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse
EU/1/19/1395/007 - Dėžutė, kurioje yra 30 plėvele dengtų tablečių aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse
EU/1/19/1395/008 - Dėžutė, kurioje yra 28x1 plėvele dengtos tabletės (daloma plokštelė) aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse
EU/1/19/1395/009 - Dėžutė, kurioje yra 30x1 plėvele dengtų tablečių (daloma plokštelė) aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse
EU/1/19/1395/010 - Dėžutė, kurioje yra DTPE buteliukas su 100 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viartis 75 mg / 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

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

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

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir alura raudonojo AC.
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

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

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/19/1395/010

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTAS

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

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg / 100 mg tabletės

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Viatris Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg / 75 mg plėvele dengtos tabletės Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg / 100 mg plėvele dengtos tabletės klopidogrelis/acetilsalicilo rūgštis

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris, kurio sudėtyje yra klopidogrelio ir acetilsalicilo rūgšties (ASR), priklauso grupei vaistų, vadinamų antitrombocitiniais vaistais. Trombocitai yra labai mažos kraujo plokštelės, kurios sulimpa kraujui krešant. Neleisdami joms sulipti kai kuriose kraujagyslėse, kurios vadinamos arterijomis, antitrombocitiniai vaistai mažina galimybę susidaryti kraujo krešuliams (pasireikšti procesui, kuris vadinasi aterotromboze).

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

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

2. Kas žinotina prieš vartojant Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris vartoti draudžiama

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

- jeigu sergate sunkia inkstų liga;
- paskutinių trijų nėštumo mėnesių metu draudžiama vartoti didesnes nei 100 mg per parą dozes (žr. skyrių „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas“).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Jeigu Jums pasireiškia kuri nors iš toliau išvardytų būklių, pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris:

- jeigu Jums yra padidėjęs kraujavimo pavojus, pavyzdžiui:
 - sergate liga, dėl kurios yra vidinio kraujavimo pavojus (pavyzdžiui, skrandžio opa);
 - sergate kraujavimo liga, dėl kurios Jums gali pasireikšti vidinis kraujavimas (kraujavimas į audinius, organus arba sąnarius);
 - neseniai buvote sunkiai susižeidęs;
 - neseniai Jums buvo atlikta operacija (įskaitant dantų);
 - Jums per artimiausias septynias dienas planuojama daryti operaciją (įskaitant dantų).
- jeigu Jūsų smegenų arterijoje yra kraujavimo krešulys (Jūs ištiko išeminis insultas), kuris susidarė per pastarąsias septynias dienas;
- sergate inkstų arba kepenų liga;
- jeigu anksčiau sirgote astma arba buvo alerginių reakcijų, įskaitant alergiją bet kuriam vaistui, kuriuo gydoma Jūsų liga;
- jeigu sergate podagra;
- jeigu vartojate alkoholį, kadangi padidėja kraujavimo ir virškinimo trakto pažeidimo rizika;
- jei Jums pasireiškė būklė, vadinama gliukozės-6-fosfatdehidrogenazės trūkumu (angl. G6PD), nes yra tam tikros formos anemijos (mažo raudonųjų kraujo ląstelių kiekio) rizika.

Vartodami Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris

- Turite pasakyti gydytojui
 - jeigu Jums planuojama daryti operaciją (įskaitant dantų);
 - jeigu Jums skauda skrandį ar pilvą, yra kraujavimas iš skrandžio ir žarnyno (raudonos arba juodos išmatos).
- Taip pat nedelsdami turite pasakyti gydytojui, jeigu pasireiškė būklė, vadinama trombine trombocitopenine purpura (TTP), kai atsiranda karščiavimas ir kraujosruvos po oda, kurios gali atrodyti kaip raudoni taškeliai, be to, be priežasties gali būti arba gali ir nebūti didžiulis nuovargis, sumišimas, odos ar akių pageltimas (gelta) (žr. 4 skyrių).
- Jeigu įsipjovėte ar susižeidėte, tai gali sąlygoti šiek tiek ilgesnį negu įprastai kraujavimą. Tai susiję su vaisto veikimo mechanizmu, nes jis apsaugo nuo kraujo krešulių susidarymo. Nesmarkiai įsipjovus ir susižeidus, pavyzdžiui, įsipjovus skutantis, tai dažniausiai nekelia problemų. Vis dėlto, jei Jums neramu dėl kraujavimo, iš karto kreipkitės į gydytoją (žr. 4 skyrių).
- Jūsų gydytojas gali paskirti Jums kraujo tyrimus.
- Turite nedelsdami pasakyti gydytojui, jeigu Jums pasireiškia reakcijos į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (*DRESS*) simptomai ar požymiai, pvz., į gripą panašūs simptomai ir išbėrimas su karščiavimu, padidėjusiais limfmazgiais ir tam tikros baltųjų kraujo ląstelių rūšies kiekio padidėjimu (eozinofilija). Kiti nenormalūs kraujo tyrimų rezultatai gali būti (bet ne tik) padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Vaikams ir paaugliams

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris nėra skirtas vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams. Yra galimas ryšys tarp acetilsalicilo rūgšties (ASR) ir Reye's sindromo, jei vaistai, kurių sudėtyje yra acetilsalicilo rūgšties, skiriami vaikams ar paaugliams, sergantiems virusine infekcija. Reye sindromas yra labai reta liga, kuri gali būti mirtina.

Kiti vaistai ir Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris

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

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

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate:

- vaistų, galinčių didinti kraujavimo riziką, pvz.:
 - per burną vartojamų antikoagulantų (kraujo krešumą mažinančių vaistų);
 - ASR ar kitų nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, paprastai vartojamų gydyti raumenų ar sąnarių uždegimines ir (arba) skausmingas būkles;
 - heparino arba kokio kito leidžiamąjį kraujo krešumą mažinančio vaisto;
 - tiklopidino arba kitų trombocitų agregaciją slopinančių vaistų;
 - selektyvių serotonino reabsorbcijos inhibitorių (įskaitant, bet neapsiribojant fluoksetinu ar fluvoksaminu), paprastai vartojamų depresijai gydyti;
 - rifampicino (jo vartojama sunkioms infekcijoms gydyti);
- omeprazolą arba ezomeprazolą, vaistus skrandžio veiklos sutrikimams gydyti;
- metotreksatą, kuris vartojamas sunkiai sąnarių ligai (reumatoidiniam artritui) ar sunkiai odos ligai (psoriazei) gydyti;
- acetazolamidą, kuris vartojamas glaukomai (padidėjusiam akispūdžiui) arba epilepsijai gydyti arba šlapimo išsiskyrimui skatinti;
- probenecidą, benzbromaroną ar sulfinpirazoną, kurie vartojami podagrai gydyti;
- flukonazolą arba vorikonazolą, vaistus, kurie vartojami grybelinėms infekcijoms gydyti;
- efavirenzą arba tenofovirą, ar kitų antiretrovirusinių vaistų (vartojamų gydyti nuo ŽIV infekcijos);
- valproinę rūgštį, valproatą ar karbamazepiną, vaistus, kurie vartojami kai kurioms epilepsijos formoms gydyti;
- skiepus nuo vėjaraupių, t. y. vaistus, vartojamus vėjaraupių arba juostinės pūslelinės profilaktikai, 6 savaičių laikotarpiu nuo Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris vartojimo arba jeigu sergate aktyviais vėjaraupiais ar juostine pūsleline (žr. 2 skyriaus poskyrį „Vaikams ir paaugliams“);
- moklobemidą, vartojamą depresijai gydyti;
- repaglinidą, vaistą vartojamą cukriniam diabetui gydyti;
- paklitakselį, vaistą vartojamą vėžiui gydyti;
- nikorandilį, vaistą vartojamą širdies sutrikimo sukeltam krūtinės skausmui gydyti;
- opioidus, kol esate gydomas klopidoireliu, turite informuoti gydytoją, prieš jam skiriant Jums gydymą bet kokiais opioidais (jų vartojama stipriam skausmui malšinti);
- rozuvastatiną (jo vartojama cholesterolio kiekiui mažinti).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris vartojimo metu kitų vaistų, kurių sudėtyje yra klopidoirelio, vartojimą reikia nutraukti.

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

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

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris trečiąjį nėštumo trimestrą vartoti negalima. Pirmojo bei antrojo nėštumo trimestrą metu pageidautina šio vaisto nevartoti.

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

Jei nėštumo metu tęsiate arba pradedate gydymą Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris gydytojo nurodymu, Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris vartokite taip, kaip nurodė gydytojas, ir nevartokite didesnės dozės, nei rekomenduojama.

Nėštumas – paskutinis trimestras

Nevartokite didesnės nei 100 mg per parą Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris dozės per paskutinius 3 nėštumo mėnesius, nes jis gali pakenkti Jūsų negimusiam vaikui arba sukelti problemų gimdymo metu. Jis gali sukelti Jūsų negimusiam kūdikiui inkstų ir širdies sutrikimų. Jis gali turėti įtakos Jūsų ir Jūsų kūdikio polinkiui kraujuoti ir sukelti vėlesnį ar ilgesnį, nei tikėtasi, gimdymą.

Jeigu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris vartojate mažomis dozėmis (100 mg per parą arba mažiau), Jums reikia griežtos akušerinės priežiūros, laikantis Jūsų gydytojo nurodymų.

Nėštumas – pirmasis ir antrasis trimestras

Pirmuosius 6 nėštumo mėnesius Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris vartoti negalima, nebent tai neabejotinai būtina ir taip pataria gydytojas. Jei šiuo laikotarpiu arba bandant pastoti Jums reikalingas gydymas, reikia vartoti mažiausią dozę kuo trumpesnį laiką. Jei Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris vartojamas ilgiau nei kelias dienas nuo 20-os nėštumo savaitės, jis gali sukelti Jūsų negimusiam kūdikiui inkstų sutrikimų, dėl kurių gali sumažėti kūdikį supančio amniono skysčio kiekis (oligohidramnionas) arba susiaurėti kraujagyslė (arterinis latakas) kūdikio širdyje. Jeigu Jums reikia gydytis ilgiau nei kelias dienas, gydytojas gali rekomenduoti papildomą stebėjimą.

Gydymo šiuo vaistu metu žindyti negalima.

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

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris sudėtyje yra laktozės

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris sudėtyje yra natrio

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg / 100 mg plėvele dengtose tabletėse yra alura raudonojo AC

Alura raudonasis AC gali sukelti alerginių reakcijų.

3. Kaip vartoti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris

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

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

Vartokite vaistą kasdien reguliariai tuo pačiu metu.

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

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

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

Pamiršus pavartoti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris

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

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

Nustojus vartoti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris

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

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei Jums pasireiškė:

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

Dažniausias nepageidaujamas poveikis, vartojant Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris, yra kraujavimas. Gali kraujuoti į skrandį ar žarnyną, atsirasti kraujosruvos, hematomos (neįprastas kraujavimas ar kraujosruvos odoje), kraujavimas iš nosies, kraujas šlapime. Retais atvejais buvo gauta pranešimų apie kraujavimą į akį, į kaukolės ertmę (ypač senyviems pacientams), į plaučius ar sąnarius.

Ką daryti, jei vartodami Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris ilgai kraujuojate

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

Kitas šalutinis poveikis:

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

Viduriavimas, pilvo skausmas, virškinimo sutrikimas ar rėmuo.

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

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

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

Galvos sukimasis, krūtų padidėjimas vyrams.

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

Gelta (odos ir [arba] akių pageltimas), skrandžio ir (arba) stemplės deginimo jausmas, stiprus pilvo skausmas kartu su nugaros skausmu arba be jo, karščiavimas, kvėpavimo pasunkėjimas, kartais susijęs su kosuliu, generalizuotos alerginės reakcijos (pvz., bendras karščio pojūtis su staiga atsiradusia bloga bendra savijauta ir apalpinimas), burnos ištinimas, pūslių atsiradimas ant odos, odos alergija, burnos uždegimas (stomatitas), kraujospūdžio sumažėjimas, sumišimas, haliucinacijos, sąnarių skausmas, raumenų skausmas, maisto skonio jutimo sutrikimai arba skonio jutimo išnykimas, smulkiųjų kraujagyslių uždegimas.

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

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

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

Pranešimas apie šalutinį poveikį

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

5. Kaip laikyti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, lizdinės plokštelės arba buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Pastebėjus bet kokių matomų gedimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris sudėtis

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

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

Pagalbinės medžiagos:

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

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

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

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

Pagalbinės medžiagos:

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

Tabletės plėvelėje: hipromeliozė, triacetinas, talkas, polivinilo alkoholis (dalinai hidrolizuotas), titano dioksidas (E171), glicerolio monokaprilokapratas (E422), natrio laurilsulfatas, alura raudonasis AC (E129) (žr. 2 skyrių „Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatriis sudėtyje yra alura raudonojo AC“).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatriis išvaizda ir kiekis pakuotėje

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

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

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

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

Gamintojai

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

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

België/Belgique/Belgien

Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatriis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: + 357 22863100

Latvija

Viatis SIA

Tel: +371 676 055 80

Magyarország

Viatis Healthcare 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

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatis Healthcare Sp. zo.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatis d.o.o

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatis AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

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

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