

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

terapija jāsāk, cik ātri iespējams pēc simptomu parādīšanās un jāturpina vismaz četras nedēļas. Ieguvums pēc klopidoģrela un ASS kombinācijas četrus nedēļu ilgas lietošanas šai indikācijai nav pētīts (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācijas lietošana tiek pārtraukta, pacientam var būt labvēlīga viena prettrombocītu līdzekļa lietošanas turpināšana.

Ja ir izlaista deva

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

- **Pediatriskā populācija**

Klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācijas drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav noskaidrota. Klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācijas lietošana šai pacientu grupai nav ieteicama.

- **Nieru darbības traucējumi**

Klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombināciju nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Terapeitiskā pieredze pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ir ierobežota (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tādēļ šiem pacientiem klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācija jālieto piesardzīgi.

- **Aknu darbības traucējumi**

Klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombināciju nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Terapeitiskā pieredze pacientiem ar vieglām līdz vidēji smagām aknu slimībām, kuriem var būt diatēzes ar asiņošanu, ir ierobežota (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tādēļ šiem pacientiem klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācija jālieto piesardzīgi.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Zāles var lietot kopā ar ēdienu vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

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

- paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 2. vai 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- smagi aknu darbības traucējumi;
- aktīva patoloģiska asiņošana, piemēram, peptiska čūla vai intrakraniāla asiņošana.

Turklāt, sakarā ar to, ka zāles satur ASS, lietošana ir kontrindicēta arī šādos gadījumos:

- paaugstinātas jutības pret nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) un astmas sindroma, rinīta un deguna polipu gadījumā. Pacientiem ar jau esošu mastocitozi, kuriem acetilsalicilskābes lietošana var izraisīt smagas paaugstinātas jutības reakcijas (ieskaitot cirkulatoru šoku ar pietvīkumu, hipotensiju, tahikardiju un vemšanu);
- smagu nieru darbības traucējumu gadījumā;
- Trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asiņošana un hematoloģiski traucējumi

Ja ārstēšanas laikā rodas asiņošanas klīniskie simptomi, asiņošanas un hematoloģisku lakusparādību riska dēļ (skatīt 4.8. apakšpunktu) nekavējoties jāapsver asins šūnu skaita noteikšana un/vai citas atbilstošas analīzes. Kā divējādas iedarbības prettrombocītu līdzeklis klopidoģrela/acetilsalicilskābes

kombinācija jālieto uzmanīgi pacientiem, kuriem var būt palielināts asiņošanas risks traumas, operācijas vai cita patoloģiska stāvokļa dēļ, un pacientiem, kuri saņem ārstēšanu ar citiem NPL, tostarp arī COX-2 inhibitoriem, heparīnu, IIb/IIIa glikoproteīnu inhibitoriem, selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI) vai trombolītiskiem līdzekļiem. Rūpīgi jānovēro, vai pacientiem nerodas asiņošanas pazīmes, tostarp slēpta asiņošana, īpaši pirmo ārstēšanas nedēļu laikā un/vai pēc invazīvām sirds procedūrām vai operācijas. Nav ieteicams vienlaicīgi lietot klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombināciju un perorālos antikoagulantus, jo tas var pastiprināt asiņošanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pirms jebkādas ķirurģiskas iejaukšanās plānošanas un pirms jebkuru jaunu zāļu lietošanas pacientiem jāinformē ārstus un zobārstus, ka viņi lieto klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombināciju. Ja nepieciešama plānveida operācija, divkārtas prettrombocītu terapijas nepieciešamība jāpārskata un jāapsver viena prettrombocītu līdzekļa lietošana. Ja pacientiem īslaicīgi jāpārtrauc prettrombocītu terapija, klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācijas lietošana jāpārtrauc 7 dienas pirms operācijas.

Klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācija pagarina asiņošanas laiku un tā uzmanīgi jālieto pacientiem, kuriem ir traucējumi ar noslieci uz asiņošanu (īpaši gastrointestināli un intraokulāri).

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

Trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP)

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

Iegūta hemofīlija

Pēc klopidoģrela lietošanas ziņots par iegūtu hemofīliju. Gadījumos, kad apstiprināta izolēta aktivētā parciālā tromboplastīna laika (APTL) pagarināšanās, ar vai bez asiņošanas, jāņem vērā iegūtas hemofīlijas iespējamība. Pacienti, kuriem apstiprināta iegūtas hemofīlijas diagnoze, jākonsultē un jāārstē speciālistiem, un jāpārtrauc klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācijas lietošana.

Nesena, tranzitora išēmijas lēkme vai insults

Ir pierādīts, ka pacientiem ar nesenu, tranzitoru išēmijas lēkmi vai insultu, kuriem pastāv liels atkārtotu išēmijas lēkmju risks, ASS un klopidoģrela kombinācijas lietošana pastiprina spēcīgu asiņošanu. Tādēļ, izņemot klīniskus apstākļus, kad ir pierādīts, ka šī kombinācija sniedz ieguvumu, šāda terapijas shēmas papildināšana ir jāveic piesardzīgi.

Citohroms P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

Krusteniskas alerģiskas reakcijas

Jānoskaidro pacienta anamnēze attiecībā uz paaugstinātu jutību pret tiēnpiridīna grupas zālēm (piemēram, tiklopidīnu, prazugrelu), jo ziņots par krusteniskām reakcijām saistībā ar tiēnpiridīnu lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tiēnpiridīni var izraisīt vieglas līdz smagas alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumus, angioedēmu vai hematoloģiskas savstarpējas reakcijas, piemēram, trombocitopēniju un neutropēniju. Pacienti, kuriem iepriekš bijušas paaugstinātas jutības reakcijas pret

citiem tiēnpiridīniem, ārstēšanas laikā rūpīgi jāuzrauga attiecībā uz paaugstinātas jutības pazīmēm pret klopīdogrelu.

ASS dēļ piesardzība nepieciešama:

- pacientiem, kuriem anamnēzē bijusi astma vai alerģiska rakstura traucējumi, jo šiem pacientiem ir lielāks paaugstinātas jutības reakciju risks;
- pacientiem ar podagru, jo nelielas ASS devas palielina urātu koncentrāciju;
- bērniem līdz 18 gadu vecumam pastāv iespējama saistība starp ASS lietošanu un Reija sindromu. Reija sindroms ir ļoti reta slimība, kas var beigties letāli.

Kuņģa-zarnu trakts (KZT)

Klopīdogrela/acetilsalicilskābes kombinācija piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē ir peptiska čūla, kuņģa-zarnu trakta asiņošana vai viegli simptomi KZT augšējā daļā, jo tos var izraisīt kuņģa čūla, sakarā ar ko ir iespējama kuņģa asiņošana. Ir iespējamās nevēlamās blakusparādības KZT, tostarp arī sāpes kuņģī, grēmas, slikta dūša un vemšana. Ir iespējama arī KZT asiņošana. Lai gan vieglus simptomus KZT, piemēram, dispepsiju, novēro bieži un tie var parādīties jebkurā terapijas stadijā, tomēr ārstam ir jābūt uzmanīgam attiecībā uz KZT čūlu un asiņošanas pazīmēm pat tad, ja agrāk simptomi KZT nav bijuši. Pacienti ir jāpastāsta par KZT novērojamo nevēlamo blakusparādību pazīmēm un simptomiem, kā arī par to, kā rīkoties to rašanās gadījumā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Palīgvielas

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva satur laktozi. Pacienti ar reti sastopamu iedzimtu galaktozes nepanesamību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju, nedrīkst lietot šīs zāles.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Perorāli lietojami antikoagulanti

Nav ieteicams vienlaikus lietot klopīdogrela/acetilsalicilskābes kombināciju un perorālos antikoagulantus, jo tie var pastiprināt asiņošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lai gan pacientiem, kuri ilgstoši ārstēti ar varfarīnu, klopīdogrela lietošana pa 75 mg dienā neizmainīja S-varfarīna farmakokinētiku vai starptautisko normalizēto attiecību (INR), vienlaicīga klopīdogrela un varfarīna lietošana palielina asiņošanas risku neatkarīgi ietekmētas hemostāzes dēļ.

Glikoproteīna IIb/IIIa inhibitori

Klopīdogrela/acetilsalicilskābes kombinācija uzmanīgi jālieto pacientiem, kuri vienlaikus lieto glikoproteīna IIb/IIIa inhibitorus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Heparīns

Ar veselīgiem cilvēkiem veiktā klīniskā pētījumā klopīdogrela lietošanas dēļ nebija jāpielāgo heparīna deva un nemainījās heparīna ietekme uz asinsreci. Vienlaikus heparīna lietošana neietekmēja klopīdogrela izraisīto trombocītu agregācijas inhibēšanu. Iespējama farmakodinamiska mijiedarbība starp klopīdogrela/acetilsalicilskābes kombināciju un heparīnu, kas var palielināt asiņošanas risku. Tādēļ vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Trombolītiskie līdzekļi

Klopīdogrela, fibrīna vai nefibrīna specifisku trombolītisko līdzekļu un heparīnu vienlaikus lietošanas drošumu vērtēja pacientiem ar akūtu miokarda infarktu. Klīniski nozīmīgas asiņošanas sastopamība bija līdzīga tai, kādu novēroja, lietojot trombolītiskos līdzekļus un heparīnu vienlaikus ar ASS (skatīt 4.8. apakšpunktu). Citu trombolītisko līdzekļu un klopīdogrela/acetilsalicilskābes kombinācijas vienlaikus lietošanas drošums formāli nav noteikts, tādēļ ir jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

NPL

Ar veselīgiem brīvprātīgajiem veiktā klīniskā pētījumā vienlaikus klopīdogrela un naproksēna lietošana palielināja asins zudumu slēptas gastrointestinālas asiņošanas dēļ. Tādēļ vienlaicīga NPL, arī COX-2 inhibitoru lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Eksperimentāli dati liecina, ka ibuprofēns var inhibēt mazas aspiķīna devas ietekmi uz trombocītu agregāciju, ja tos lieto vienlaikus. Tomēr, tā kā šo datu ir maz un pastāv neskaidrība par *ex vivo* datu attiecināšanu uz klīniskiem gadījumiem, tas nozīmē, ka nevar izdarīt skaidrus secinājumus par regulāru ibuprofēna lietošanu, un netiek uzskatīts, ka pēc neregulāras ibuprofēna lietošanas var rasties klīniski nozīmīga ietekme (skatīt 5.1. apakšpunktu).

SSAI

Tā kā SSAI ietekmē trombocītu aktivāciju un palielina asiņošanas risku, SSAI lietošana vienlaikus ar klopīdogrelu ir jāveic piesardzīgi.

Cita vienlaikus terapija ar klopīdogrelu

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

Zāles, kas inhibē CYP2C19, ir omeprazols un esomeprazols, fluvoksamīns, fluoksetīns, moklobemīds, vorikonazols, flukonazols, tiklopidīns, ciprofloksacīns, cimetidīns, karbamazepīns, okskarbazepīns un hlōramfenikols.

Protonu sūkņa inhibitori (PSI)

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

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

Lietojot pantoprazolu vai lansoprazolu, metabolīta iedarbības intensitāte samazinās mazāk izteikti.

Vienlaikus lietojot pa 80 mg pantoprazola vienu reizi dienā, aktīvā metabolīta koncentrācija plazmā samazinās par 20% (piesātinošās devas gadījumā) un 14% (balstdevas gadījumā). Tas bija saistīts ar vidējās trombocītu agregācijas inhibīcijas samazināšanos par attiecīgi 15% un 11%. Šie rezultāti norāda, ka klopīdogrelu var lietot vienlaikus ar pantoprazolu.

Nav pierādījumu, ka citas zāles, kas samazina kuņģa skābes līmeni, piemēram, H₂ blokatori (izņemot cimetidīnu, kas ir CYP2C19 inhibitors) vai antacīdi līdzekļi ietekmētu klopīdogrela prettrombocītu darbību.

Citas zāles

Lai novērtētu farmakodinamiskās un farmakokinētiskās (FK) mijiedarbības iespējamību, veikti vairāki citi klīniskie pētījumi, lietojot vienlaikus klopīdogrelu un citas zāles. Lietojot klopīdogrelu vienlaikus ar atenololu, nifedipīnu vai ar abiem šiem līdzekļiem, klīniski nozīmīgu farmakodinamisko mijiedarbību nenovēroja. Turklāt klopīdogrela farmakodinamisko aktivitāti nozīmīgi neietekmēja lietošana vienlaikus ar fenobarbitālu vai estrogēnu.

Lietojot vienlaikus ar klopīdogrelu, digoksīna vai teofilīna farmakokinētika nemainījās. Antacīdi

neietekmēja klopidoģrela uzsūkšanās apjomu.

Pētījuma CAPRI laikā iegūtie dati norāda, ka fenitoīnu un tolbutamīdu, ko metabolizē CYP2C9, var droši lietot vienlaikus ar klopidoģrelu.

Citas vienlaikus ar ASS lietotas zāles

Ir aprakstīta šādu zāļu mijiedarbība ar ASS:

Urikozūriskie līdzekļi (benzbromarons, probenecīds, sulfīnpirazons)

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

Metotreksāts

Sakarā ar ASS klātbūtni metotreksāts, lietojot par 20 mg nedēļā lielāku devu vienlaikus ar klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombināciju, ir jālieto piesardzīgi, jo tas var inhibēt metotreksāta nieru klīrensu, kas var veicināt toksisku ietekmi uz kaulu smadzenēm.

Cita mijiedarbība ar ASS

Aprakstīts, ka ar ASS, lietojot to lielākās (pretiekaisuma) devās, mijiedarbojas šādas zāles: angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori, acetazolamīds, pretkrampju līdzekļi (fenitoīns un valproiskābe), bēta blokatori, diurētiskie līdzekļi un perorālie hipoglikemizējošie līdzekļi.

Cita mijiedarbība ar klopidoģrelu un ASS

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

Izņemot iepriekš sniegto specifisko informāciju par zāļu mijiedarbību, mijiedarbības pētījumi ar klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombināciju un dažām pacientiem ar aterotrombotisku slimību bieži lietotām zālēm nav veikti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pieejami klīniski dati par klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācijas lietošanu grūtniecības laikā. Klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombināciju nedrīkst lietot grūtniecības pirmo divu trimestru laikā, ja vien sievietes klīniskais stāvoklis neprasa ārstēšanu ar klopidoģrelu/ASS.

ASS dēļ klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācijas lietošana ir kontrindicēta grūtniecības trešā trimestra laikā.

Klopidoģrels

Tā kā klīniski dati par klopidoģrela iedarbību grūtniecības laikā nav pieejami, piesardzības nolūkā grūtniecības laikā klopidoģrelu labāk nelietot.

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

ASS

Maza deva (līdz 100 mg dienā):

klīniskie pētījumi liecina, ka devas līdz 100 mg/dienā, ierobežojot lietošanu dzemdniecībā, kas prasa īpašu uzraudzību, ir drošas.

Deva 100 – 500 mg dienā:

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

500 mg dienā un lielākas devas:

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

No sestā grūtniecības mēneša visi prostaglandīnu sintēzes inhibitori var radīt:

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

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai klopidoģrels izdalās cilvēka pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīts, ka klopidoģrels izdalās mātes pienā. Zināms, ka ASS nelielā daudzumā izdalās cilvēka pienā. Ārstēšanas laikā ar klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombināciju bērna barošanu ar krūti jāpārtrauc.

Fertilitāte

Nav datu par klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācijas ietekmi uz fertilitāti. Pētījumos ar dzīvniekiem klopidoģrels neietekmēja fertilitāti. Nav zināms, vai ASS ietekmē fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācija neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klopidoģrela drošums vērtēts vairāk nekā 42 000 pacientu, kas piedalījās klīniskajos pētījumos, tostarp vairāk nekā 30 000 pacientu, kuri ir ārstēti ar klopidoģrelu kombinācijā ar ASS, un vairāk nekā 9 000 pacientu, kuri ir ārstēti 1 gadu vai ilgāk. Tālāk aprakstītas četros lielos - CAPRIE (pētījums, kura laikā tika salīdzināta klopidoģrela monoterapija un ASS lietošana), CURE, CLARITY un COMMIT (pētījumi, kuru laikā klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācija tika salīdzināta ar ASS monoterapiju) - pētījumos novērotās klīniski nozīmīgās blakusparādības. CAPRIE pētījumā kopumā klopidoģrela 75 mg dienas devas ietekme līdzinājās 325 mg ASS dienā neatkarīgi no vecuma, dzimuma un rases. Papildus klīnisko pētījumu pieredzei saņemti spontāni ziņojumi par blakusparādībām

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

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

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

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

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti, nav zināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Trombocitopēnija, leukopēnija, eozinofīlija	Neitropēnija, arī smaga neitropēnija	Trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP) (skatīt 4.4. apakšpunktu), aplastiska anēmija, pancitopēnija, agranulocitoze, smaga trombocitopēnija, granulocitopēnija, anēmija, iegūta A hemofīlija.
Imūnās sistēmas traucējumi				Anafilaktisks šoks*, seruma slimība, anafilaktoīdas reakcijas, pārtikas alerģijas simptomu paasināšanās*, krusteniska zāļu paaugstinātas jutības reakcija pret tiēnpiridīniem (piemēram, tiklopidīnu, prazugrelu) (skatīt 4.4. apakšpunktu)*
Vielmaiņas un uztures traucējumi				Hipoglikēmija*, podagra* (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Psihiskie traucējumi				Halucinācijas, apjukums
Nervu sistēmas traucējumi		Intrakraniāla asiņošana (ziņots par dažiem letāliem gadījumiem), galvassāpes,		Garšas sajūtas pārmaiņas

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti, nav zināmi
		parestēzija, reibonis		
Acu bojājumi		Acu asiņošana (konjunktīvas, acs ābola, tīklenes)		
Ausu un labirinta bojājumi			Vertigo	Dzirdes zudums* vai troksnis ausīs*
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hematoma			Smaga asiņošana, operācijas brūces asiņošana, vaskulīts, hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Deguna asiņošana			Elpceļu asiņošana (asins sļaušana, plaušu asiņošana), bronhu spazmas, intersticiāls pneimonīts, nekardiogēna plaušu tūska ilgstošas lietošanas gadījumā un saistībā ar paaugstinātas jutības reakciju pret acetilsalicilskābi*, eozinofīla pneimonija.
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana, caureja, sāpes vēderā, dispepsija	Kuņģa čūla un divpadsmitpirkstu zarnas čūla, gastrīts, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, meteorisms	Retroperitoneāla asiņošana	Kuņģa-zarnu trakta un retroperitoneāla asiņošana ar letālu iznākumu, pankreatīts, kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla/perforācija)*, kolīts (tai skaitā čūlainis vai limfocitārs kolīts), simptomi kuņģa-zarnu trakta augšējā daļā*, piemēram, gastralģija (skatīt 4.4. apakšpunktu), stomatīts. Bojājumi kuņģa-zarnu trakta augšdaļā (ezofagīts, barības vada čūla, perforācija, erozīvs gastrīts, erozīvs duodenīts; kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla/perforācija)*; bojājumi kuņģa-zarnu trakta apakšējā daļā (tievās [jejunum un ileum] un resnās [colon un rectum] zarnas čūla, kolīts un zarnas plīsums; šīs ar ASS lietošanu saistītās KZT reakcijas var būt ar asiņošanu vai bez tās un var rasties, lietojot

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti, nav zināmi
				jebkādu acetilsalicilskābes devu, neatkarīgi no tā, vai pacientiem ir vai nav nopietni KZT anamnēzē vai to brīdinošie simptomi*. Kolīts (arī čūlains vai limfocitārs kolīts)
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				Akūta aknu mazspēja, aknu bojājums, galvenokārt hepatocelulārs*, hepatīts, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās*, izmainīti aknu funkcionālo testu rezultāti
Ādas un zemādas audu bojājumi	Zilumi	Izsitumi, nieze, ādas asiņošana (purpura)		Bulozs dermatīts (toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, <i>Erythema multiforme</i>), angioedēma, eritematozi izsitumi, nātrene, ekzēma, <i>Lichen planus</i> , zāļu izraisīts paaugstinātas jutības sindroms, zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS - <i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i>)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				Skeleta-muskuļu asiņošana (hemartroze), artrīts, artralģija, mialģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Hematūrija		Akūta nieru funkcijas pavājināšanās (īpaši pacientiem ar esošu nieru bojājumu, sirds dekompensāciju, nefrītisku sindromu vai vienlaicīgu ārstēšanu ar diurētiskiem līdzekļiem)*, glomerulonefrīts, kreatinīna līmeņa palielināšanās asinīs
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Asiņošana dūriena vietā			Drudzis
Izmeklējumi		Pagarināts tecēšanas laiks, samazināts		

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti, nav zināmi
		neitrofīlo liekocītu skaits, samazināts trombocītu skaits		

* Pēc publicētās informācijas par ASS (biežums “nav zināms”).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

Informācijas par klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācijas pārdozēšanu nav.

Klopidoģrels

Klopidoģrela pārdozēšana var izraisīt asinesteces laika pagarināšanos un turpmākas hemorāģiskas komplikācijas. Ja vērojama asiņošana, jāapsver atbilstoša ārstēšana.

Klopidoģrela farmakoloģiskai iedarbībai antidots nav atrasts. Ja nekavējoties jākorrigē pagarinātais asinesteces laiks, trombocītu transfūzija var novērst klopidoģrela iedarbību.

ASS

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

Smagas saindēšanās gadījumā rodas smagi skābju-bāzu līdzsvara traucējumi. Sākotnēja hiperventilācija rada respiratoru alkalozu. Pēc tam rodas respiratora acidoze elpošanas centra nomākuma dēļ. Metaboliska acidoze arī rodas salicilātu dēļ. Ja tos lieto bērni, zīdaiņus un mazus bērnus bieži novēro tikai vēlīnā intoksikācijas stadijā, kad parasti viņiem jau ir attīstījusies acidozes stadija.

Var rasties arī šādi simptomi: hipertermija un svīšana, kas rada dehidratāciju, nemiers, krampji, halucinācijas un hipoglikēmija. Nervu sistēmas nomākums var izraisīt komu, kardiovaskulāru kolapsu un elpošanas apstāšanos. Letāla acetilsalicilskābes deva ir 25 – 30 g. Salicilātu koncentrācija plazmā virs 300 mg/l (1,67 mmol/l) liecina par saindēšanos.

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

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

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

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

Farmakodinamiskā iedarbība

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

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

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klopidogrela un ASS kombinācijas drošums un efektivitāte ir vērtēta 3 dubultmaskētos pētījumos ar vairāk nekā 61 900 pacientiem: CURE, CLARITY un COMMIT pētījumos klopidogrels un ASS tika salīdzināts ar tikai ASS lietošanu, zāles lietojot kombinācijā ar citu standarta terapiju.

CURE pētījumā bija iekļauti 12 562 pacienti ar akūtu koronāru sindromu bez ST segmenta pacēluma (nestabila stenokardija vai miokarda infarkts bez Q zoba), kas stacionēti 24 h laikā kopš jaunākās sāpju lēkmes sākuma krūšu kurvī vai išēmijas simptomu rašanās. Pacientiem bija jābūt jaunai išēmijai atbilstošām EKG pārmaiņām vai palielinātam sirds enzīmu, vai troponīna I vai T līmenim vismaz 2 reizes virs augšējās normas robežas. Pacienti pēc nejaušības principa saņēma klopidogrelu (300 mg piesātinošā deva, pēc tam 75 mg dienā, N=6 259) un ASS (75–325 mg vienu reizi dienā) vai tikai ASS (N=6 303) un citus standarta terapijas līdzekļus. Pacientus ārstēja līdz 1 gadam ilgi. CURE pētījumā 823 pacienti (6,6%) vienlaikus saņēma ārstēšanu ar GPIIb/IIIa receptoru antagonistu. Heparīnus lietoja vairāk nekā 90% pacientu, un relatīvā asiņošanas sastopamība starp klopidogrela un ASS un tikai ASS grupām nozīmīgi nemainījās, vienlaikus lietojot heparīnu.

Pacientu skaits, kam radās primārais rezultāts [kardiovaskulāra (KV) nāve, miokarda infarkts (MI) vai insults] bija 582 (9,3%) klopidogrela un ASS grupā un 719 (11,4%) ASS grupā – klopidogrela un ASS grupā relatīvais risks samazinājās (RRS) par 20% (95% TI 10–28%; p=0,00009); [relatīvā riska mazināšanās par 17%, ja pacienti tika ārstēti konservatīvi, par 29 % – ja tika veikta perkutāna translumināla koronāra angioplastika (PTCA) ar vai bez stenta ievietošanas un par 10% – ja tika veikta koronāro artēriju šuntēšana (KAS)]. Jauni kardiovaskulāri traucējumi (primārais rezultāts) tika novērsti, relatīvā riska mazināšanās 22% (TI:8,6; 33,4), 32% (TI:12,8; 46,4), 4% (TI:–26,9; 26,7), 6% (TI:–33,5; 34,3) un 14% (TI:–31,6; 44,2), attiecīgi 0–1, 1–3, 3–6, 6–9 un 9–12 mēnešu pētījuma

intervālos. Tādējādi pēc 3 ārstēšanas mēnešiem klopidoģrela un ASS grupā novērotā labvēlīgā ietekme vairāk nepalielinājās, bet asiņošanas risks saglabājās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Pacientu skaits, kam radās ko–primārais rezultāts (KV nāve, MI, insults vai rezistenta išēmija), bija 1 035 (16,5%) klopidoģrela un ASS grupā un 1 187 (18,8 %) ASS grupā, klopidoģrela un ASS grupā relatīvais risks samazinājās par 14% (95%; TI 6–21%; $p=0,0005$). Šo labvēlīgo ietekmi galvenokārt noteica statistiski nozīmīga MI sastopamības mazināšanās [287 (4,6%) klopidoģrela un ASS grupā un 363 (5,8%) placebo grupā]. Nenovēroja ietekmi uz atkārtotas hospitalizācijas biežumu nestabīlas stenokardijas dēļ.

Grupās ar atšķirīgiem raksturlielumiem (piemēram, nestabīla stenokardija vai MI bez Q zoba, zems vai augsts riska līmenis, cukura diabēts, revaskularizācijas nepieciešamība, vecums, dzimums u.c.) iegūtie rezultāti atbilda primārās analīzes rezultātiem. Konkrēti, 2 172 pacientu (17 % kopējās CURE populācijas), kuriem bija veikta stenta ievietošana (Stent-CURE), post-hoc analīzes dati parādīja, ka klopidoģrels salīdzinājumā ar placebo izraisīja nozīmīgu RRM par 26,2%, kas ir labāks ko-primārais vērtējamais raksturlielums klopidoģrelam (KV nāve, MI, insults), kā arī nozīmīgu otro vērtējamo ko-primāro raksturlielumu (KV nāve, MI, insults vai refraktāra išēmija) RRM par 23,9%. Turklāt šajā pacientu apakšgrupā nebija īpašu ar klopidoģrela drošumu saistītu problēmu. Tādējādi šīs apakšgrupas rezultāti sakrīt ar vispārējiem pētījuma rezultātiem.

Pacientiem ar akūtu MI ar ST segmenta pacēlumu klopidoģrela drošība un efektivitāte tika vērtēta 2 randomizētos, placebo kontrolētos, dubultmaskētos pētījumos – CLARITY un COMMIT.

CLARITY pētījumā tika iekļauts 3 491 pacients 12 stundu laikā pēc MI ar ST segmenta pacēlumu sākšanās, un kam tika plānota trombolītiskas terapijas lietošana. Pacienti saņēma klopidoģrelu (300 mg piesātinošā deva, pēc tam 75 mg dienā, $n=1\ 752$) un ASS vai tikai ASS ($n=1\ 739$) (150-325 mg piesātinošā deva, pēc tam 75-162 mg dienā), fibrinolītisku līdzekli un, ja tas bija piemērots, ar heparīnu. Pacienti tika novēroti 30 dienas. Primāri vērtētais raksturlielums bija kombinēts – nosprostotā ar infarktu saistītā artērija pirms izrakstīšanas veiktā angiogrammā vai nāve, vai atkārtots MI pirms koronāras angiogrāfijas. Pacientiem, kam netika veikta angiogrāfija, primāri vērtētais raksturlielums bija nāve vai atkārtots miokarda infarkts līdz 8. dienai vai izrakstīšanai no slimnīcas. Pacientu grupā bija iekļauti 19,7% sieviešu un 29,2% pacientu ≥ 65 gadu vecuma. 99,7% visu pacientu saņēma fibrinolītiskus līdzekļus (fibrīna specifiskus: 68,7%, fibrīna nespecifiskus: 31,1%), 89,5% - heparīnu, 78,7% bēta blokatorus, 54,7% AKE inhibitorus un 63% - statīnus.

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

Ar 2x2 koeficientu modelētā COMMIT pētījumā tika iekļauti 45 852 pacienti ar MI simptomiem vai aizdomām par to ar EKG novirzēm (piemēram, ST pacēlums, ST depresija vai kūlīša kreisā zara blokāde) 24 stundas pēc rašanās. Pacienti saņēma klopidoģrelu (75 mg dienā, $n=22\ 961$) un ASS (162 mg dienā) vai tikai ASS ($n=22\ 891$) (162 mg dienā) 28 dienas vai līdz izrakstīšanai no slimnīcas. Papildus primārie vērtētie raksturlielumi bija jebkāda cēloņa nāve un atkārtota infarkta vai insulta pirmā rašanās vai nāves iestāšanās. Grupa sastāvēja no 27,8% sieviešu, 58,4% pacientu ≥ 60 gadu vecumam (26% ≥ 70 gadu vecumam) un 54,5% pacientu, kas saņēma fibrinolītiskus līdzekļus.

Klopidoģrels un ASS nozīmīgi samazināja jebkāda cēloņa nāves relatīvo risku par 7% ($p=0,029$) un atkārtota infarkta, insulta vai nāves kombinēto relatīvo risku par 9% ($p=0,002$), kas izteikts kā absolūta samazināšanās attiecīgi par 0,5% un 0,9%. Šis ieguvums bija neatkarīgs no vecuma, dzimuma,

fibrinolītisku līdzekļu lietošanas vai nelietošanas un tika novērots jau pēc 24 stundām.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācijas lietošanu visās pediatriskās populācijas apakšgrupās koronārās aterosklerozes ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Klopidoģrels

Uzsūkšanās

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

Izklīde

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

Biotransformācija

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

Klopidoģrels vispirms tiek metabolizēts par 2-okso-klopidoģrela starpmetabolītu. Turpmākā 2-okso-klopidoģrela starpmetabolīta metabolismā rodas aktīvs metabolīts, klopidoģrela tiola atvasinājums. *In vitro* šo metabolisma ceļu nodrošina CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 un CYP2B6. Aktīvais tiola metabolīts, kas izolēts *in vitro*, ātri un neatgriezeniski saistās pie trombocītu receptoriem, inhibējot trombocītu agregāciju.

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

Eliminācija

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

Farmakoģenētiskā ietekme

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

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

Krustotā pētījumā ar 40 veselīgiem cilvēkiem, no kuriem pa 10 bija no katras no četrām (ultrastraujo, plašo, vidējo un vājo) CYP2C19 metabolizētāju grupas, tika vērtēta farmakokinētika un antiagreganta atbildreakcija, 5 dienas lietojot 300 mg, pēc tam pa 75 mg dienā, vai 600 mg, pēc tam pa 150 mg dienā (līdzsvara koncentrācijas apstākļos). Nozīmīgas aktīvā metabolīta iedarbības intensitātes un vidējās trombocītu agregācijas inhibīcijas (TAI) atšķirības starp ultrastraujajiem, plašajiem un vidējiem metabolizētājiem netika novērotas. Salīdzinot ar plašajiem metabolizētājiem, vājo metabolizētāju organismā aktīvā metabolīta iedarbības intensitāte samazinājās par 63–71%. Pēc 300 mg/75 mg devu shēmas lietošanas vājiem metabolizētājiem antiagregantu atbildreakcija bija vājāka un vidējā TAI (5 μ M ADF) bija 24% (pēc 24 stundām) un 37% (5. dienā), salīdzinot ar 39% (pēc 24 stundām) un 58% (5. dienā) TAI plašajiem metabolizētājiem un 37% (pēc 24 stundām) un 60% (5. dienā) vidējiem metabolizētājiem. Kad vājie metabolizētāji saņēma 600 mg/150 mg shēmu, aktīvā metabolīta iedarbības intensitāte bija lielāka nekā izmantojot 300 mg/75 mg shēmu. Turklāt TAI bija 32% (pēc 24 stundām) un 61% (5. dienā), kas bija izteiktāka nekā vājiem metabolizētājiem, kas saņēma 300 mg/75 mg shēmu, un bija līdzīga tai, ko novēroja citās CYP2C19 metabolizētāju grupās, kas saņēma 300 mg/75 mg shēmu. Klīnisko rezultātu pētījumu laikā piemērota devu shēma šai pacientu populācijai nav noteikta.

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

CYP2C19 genotipa ietekme uz klīniskajiem rezultātiem pacientiem, kas ārstēti ar klopidoģrelu, prospektīvi, randomizēti un kontrolēti nav pētīti. Ir bijušas daudzas retrospektīvas analīzes, tomēr lai vērtētu genotipa ietekmi uz pacientiem, kas ārstēti ar klopidoģrelu, ir veikti šādi pētījumi: CURE (n=2 721), CHARISMA (n=2 428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1 477) un ACTIVE-A (n=601), kā arī daudzi publicēti grupu pētījumi.

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

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

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

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

Īpašas pacientu grupas

Klopidoģrela aktīvā metabolīta farmakokinētika šīm īpašām slimnieku grupām nav zināma.

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

Pēc atkārtotas 75 mg klopidoģrela devas lietošanas katru dienu 10 dienas pacientiem ar smagiem aknu

darbības traucējumiem ADF ierosinātas trombocītu agregācijas inhibīcija bija līdzīga veseliem cilvēkiem novērotai. Vidējā asins tecēšanas laika pagarināšanās arī bija līdzīga abās grupās.

Rase

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

Acetilsalicilskābe (ASS)

Uzsūkšanās

Pēc absorbcijas klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācijas sastāvā ietilpstošā ASS hidrolizējas par salicilskābi tā, ka maksimālā salicilskābes koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1 stundu pēc devas lietošanas, bet ASS koncentrācija 1,5–3 stundas pēc devas lietošanas plazmā praktiski nav konstatējama.

Izkliede

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

Biotransformācija un eliminācija

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

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Klopidoģrels

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

Lietojo īoti lielas devas, žurkām un paviāniem ziņots par sliktu klopidoģrela panesamību kuņģī (gastrīts, kuņģa erozijas un/vai vemšana).

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

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

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

Acetilsalicilskābe

Atsevišķu devu pētījumos ir pierādīts, ka perorāli lietotas ASS toksicitāte ir zema.

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

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
Hidroksipropilceluloze 100 cP
Krospovidons (A tips)
Stearīnskābe
Kroskarmelozes nātrijs sāls
Hidrogenēta augu eļļa
Nātrijs laurilsulfāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze 15 cP
Polidekstroze
Titāna dioksīds (E171)
Hinolīndzeltenā alumīnija laka (E104)
Talks
Maltodekstrīns
Vidēja ķēdes garuma triglicerīdi
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

18 mēneši.

Pēc pudelītes pirmās atvēršanas: 30 dienas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija + desikanta – alumīnija blisteri. Iepakojuma lielumi: 14, 28 vai 30 apvalkotās tabletes.

Baltas ABPE pudelītes ar zaļiem polipropilēna (PP), bērniem neatveramiem vāciņiem ar desikantu.

Iepakojuma lielums: 30 apvalkotās tabletes.

Baltas ABPE daudzslāņu pudelītes ar zaļiem polipropilēna (PP), bērniem neatveramiem vāciņiem ar desikantu. Iepakojuma lielums: 30 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/942/001-005

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur satur 75 mg klopidoģrela (hidrogēnsulfāta veidā) (*Clopidogrelum*) un 100 mg acetilsalicilskābes (ASS) (*Acidum acetylsalicylicum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 117,8 mg laktozes (laktozes monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Gaiši rozā līdz rozā, kapsulas formas apvalkotās tabletes. Apvalkotās tabletes ir 14,0 mm garas un 6,8 mm platas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ir indicētas aterotrombotisku notikumu profilaksei pieaugušiem pacientiem, kuri jau lieto gan klopidoģrelu, gan acetilsalicilskābi (ASS). Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ir zāles, kas satur fiksētu devu kombināciju terapijas turpināšanai šādos gadījumos:

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

Sīkāku informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

- Pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem
Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva jālieto vienreiz dienā devā 75 mg/100 mg.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva lieto pēc tam, kad terapijas uzsākta, lietojot klopidoģrelu un ASS atsevišķi.

- *Pacientiem ar akūtu koronāro sindromu bez ST segmenta pacēluma* (nestabilu stenokardiju vai miokarda infarktu bez Q zoba):
optimālais ārstēšanas ilgums nav formāli noteikts. Klīnisko pētījumu dati apstiprina 12 mēnešu lietošanas ilgumu, un maksimālo ieguvumu novēroja pēc 3 mēnešiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācijas lietošana tiek pārtraukta, pacientam var būt labvēlīga viena prettrombocītu līdzekļa lietošanas turpināšana.
- *Pacientiem ar akūtu miokarda infarktu ar ST segmenta pacēlumu:*

terapija jāsāk, cik ātri iespējams pēc simptomu parādīšanās un jāturpina vismaz četras nedēļas. Ieguvums pēc klopidoģrela un ASS kombinācijas četru nedēļu ilgas lietošanas šai indikācijai nav pētīts (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācijas lietošana tiek pārtraukta, pacientam var būt labvēlīga viena prettrombocītu līdzekļa lietošanas turpināšana.

Ja ir izlaista deva

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

- **Pediatriskā populācija**

Klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācijas drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav noskaidrota. Klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācijas lietošana šai pacientu grupai nav ieteicama.

- **Nieru darbības traucējumi**

Klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombināciju nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Terapeitiskā pieredze pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ir ierobežota (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tādēļ šiem pacientiem klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācija jālieto piesardzīgi.

- **Aknu darbības traucējumi**

Klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombināciju nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Terapeitiskā pieredze pacientiem ar vieglām līdz vidēji smagām aknu slimībām, kuriem var būt diatēzes ar asiņošanu, ir ierobežota (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tādēļ šiem pacientiem klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācija jālieto piesardzīgi.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Zāles var lietot kopā ar ēdienu vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

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

- paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 2. vai 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- smagi aknu darbības traucējumi;
- aktīva patoloģiska asiņošana, piemēram, peptiska čūla vai intrakraniāla asiņošana.

Turklāt sakarā ar to, ka zāles satur ASS, lietošana ir kontrindicēta arī šādos gadījumos:

- paaugstinātas jutības pret nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) un astmas sindroma, rinīta un deguna polipu gadījumā. Pacientiem ar jau esošu mastocitozi, kuriem acetilsalicilskābes lietošana var izraisīt smagas paaugstinātas jutības reakcijas (ieskaitot cirkulatoru šoku ar pietvīkumu, hipotensiju, tahikardiju un vemšanu);
- smagu nieru darbības traucējumu gadījumā;
- Trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asiņošana un hematoloģiski traucējumi

Ja ārstēšanas laikā rodas asiņošanas klīniskie simptomi, asiņošanas un hematoloģisku lakusparādību riska dēļ (skatīt 4.8. apakšpunktu) nekavējoties jāapsver asins šūnu skaita noteikšana un/vai citas

atbilstošas analīzes. Kā divējādas iedarbības prettrombocītu līdzeklis klopīdogrela/acetilsalicilskābes kombinācija jālieto uzmanīgi pacientiem, kuriem var būt palielināts asiņošanas risks traumas, operācijas vai cita patoloģiska stāvokļa dēļ, un pacientiem, kuri saņem ārstēšanu ar citiem NPL, tostarp arī COX-2 inhibitoriem, heparīnu, IIb/IIIa glikoproteīnu inhibitoriem, selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI) vai trombolītiskiem līdzekļiem. Rūpīgi jānovēro, vai pacientiem nerodas asiņošanas pazīmes, tostarp slēpta asiņošana, īpaši pirmo ārstēšanas nedēļu laikā un/vai pēc invazīvām sirds procedūrām vai operācijas. Nav ieteicams vienlaicīgi lietot klopīdogrela/acetilsalicilskābes kombināciju un perorālos antikoagulantus, jo tas var pastiprināt asiņošanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pirms jebkādas ķirurģiskas iejaukšanās plānošanas un pirms jebkuru jaunu zāļu lietošanas pacientiem jāinformē ārstus un zobārstus, ka viņi lieto klopīdogrela/acetilsalicilskābes kombināciju. Ja nepieciešama plānveida operācija, divkārtas prettrombocītu terapijas nepieciešamība jāpārskata un jāapsver viena prettrombocītu līdzekļa lietošana. Ja pacientiem īslaicīgi jāpārtrauc prettrombocītu terapija, klopīdogrela/acetilsalicilskābes kombinācijas lietošana jāpārtrauc 7 dienas pirms operācijas.

Klopīdogrela/acetilsalicilskābes kombinācija pagarina asiņošanas laiku un tā uzmanīgi jālieto pacientiem, kuriem ir traucējumi ar noslieci uz asiņošanu (īpaši gastrointestināli un intraokulāri).

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

Trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP)

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

Iegūta hemofīlija

Pēc klopīdogrela lietošanas ziņots par iegūtu hemofīliju. Gadījumos, kad apstiprināta izolēta aktivētā parciālā tromboplastīna laika (APTL) pagarināšanās, ar vai bez asiņošanas, jāņem vērā iegūtas hemofīlijas iespējamība. Pacienti, kuriem apstiprināta iegūtas hemofīlijas diagnoze, jākonsultē un jāārstē speciālistiem, un jāpārtrauc klopīdogrela/acetilsalicilskābes kombinācijas lietošana.

Nesena, tranzitora išēmijas lēkme vai insults

Ir pierādīts, ka pacientiem ar nesenu, tranzitoru išēmijas lēkmi vai insultu, kuriem pastāv liels atkārtotu išēmijas lēkmju risks, ASS un klopīdogrela kombinācijas lietošana pastiprina spēcīgu asiņošanu. Tādēļ, izņemot klīniskus apstākļus, kad ir pierādīts, ka šī kombinācija sniedz ieguvumu, šāda terapijas shēmas papildināšana ir jāveic piesardzīgi.

Citohroms P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

Krusteniskas alerģiskas reakcijas

Jānoskaidro pacienta anamnēze attiecībā uz paaugstinātu jutību pret tiēnpiridīna grupas zālēm (piemēram, tiklopidīnu, prazugrelu), jo ziņots par krusteniskām reakcijām saistībā ar tiēnpiridīnu lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tiēnpiridīni var izraisīt vieglas līdz smagas alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumus, angioedēmu vai hematoloģiskas savstarpējas reakcijas, piemēram,

trombocitopēniju un neutropēniju. Pacienti, kuriem iepriekš bijušas paaugstinātas jutības reakcijas pret citiem tiēnpiridīniem, ārstēšanas laikā rūpīgi jāuzrauga attiecībā uz paaugstinātas jutības pazīmēm pret klopidoģrelu.

ASS dēļ piesardzība nepieciešama:

- pacientiem, kuriem anamnēzē bijusi astma vai alerģiska rakstura traucējumi, jo šiem pacientiem ir lielāks paaugstinātas jutības reakciju risks;
- pacientiem ar podagru, jo nelielas ASS devas palielina urātu koncentrāciju;
- bērniem līdz 18 gadu vecumam pastāv iespējama saistība starp ASS lietošanu un Reija sindromu. Reija sindroms ir ļoti reta slimība, kas var beigties letāli.

Kuņģa-zarnu trakts (KZT)

Klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācija piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē ir peptiska čūla, kuņģa-zarnu trakta asiņošana vai viegli simptomi KZT augšējā daļā, jo tos var izraisīt kuņģa čūla, sakarā ar ko ir iespējama kuņģa asiņošana. Ir iespējamās nevēlamās blakusparādības KZT, tostarp arī sāpes kuņģī, grēmas, slikta dūša un vemšana. Ir iespējama arī KZT asiņošana. Lai gan vieglus simptomus KZT, piemēram, dispepsiju, novēro bieži un tie var parādīties jebkurā terapijas stadijā, tomēr ārstam ir jābūt uzmanīgam attiecībā uz KZT čūlu un asiņošanas pazīmēm pat tad, ja agrāk simptomi KZT nav bijuši. Pacienti ir jāpastāsta par KZT novērojamo nevēlamo blakusparādību pazīmēm un simptomiem, kā arī par to, kā rīkoties to rašanās gadījumā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Palīgvielas

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva satur laktozi. Pacienti ar reti sastopamu iedzimtu galaktozes nepanesamību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju, nedrīkst lietot šīs zāles.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Perorāli lietojami antikoagulanti

Nav ieteicams vienlaikus lietot klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombināciju un perorālos antikoagulantus, jo tie var pastiprināt asiņošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lai gan pacientiem, kuri ilgstoši ārstēti ar varfarīnu, klopidoģrela lietošana pa 75 mg dienā neizmainīja S-varfarīna farmakokinētiku vai starptautisko normalizēto attiecību (INR), vienlaicīga klopidoģrela un varfarīna lietošana palielina asiņošanas risku neatkarīgi ietekmētas hemostāzes dēļ.

Glikoproteīna IIb/IIIa inhibitori

Klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācija uzmanīgi jālieto pacientiem, kuri vienlaikus lieto glikoproteīna IIb/IIIa inhibitorus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Heparīns

Ar veselīgiem cilvēkiem veiktā klīniskā pētījumā klopidoģrela lietošanas dēļ nebija jāpielāgo heparīna deva un nemainījās heparīna ietekme uz asinsreci. Vienlaikus heparīna lietošana neietekmēja klopidoģrela izraisīto trombocītu agregācijas inhibēšanu. Iespējama farmakodinamiska mijiedarbība starp klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombināciju un heparīnu, kas var palielināt asiņošanas risku. Tādēļ vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Trombolītiskie līdzekļi

Klopidoģrela, fibrīna vai nefibrīna specifisku trombolītisko līdzekļu un heparīnu vienlaikus lietošanas drošumu vērtēja pacientiem ar akūtu miokarda infarktu. Klīniski nozīmīgas asiņošanas sastopamība bija līdzīga tai, kādu novēroja, lietojot trombolītiskos līdzekļus un heparīnu vienlaikus ar ASS (skatīt 4.8. apakšpunktu). Citu trombolītisko līdzekļu un klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācijas vienlaikus lietošanas drošums formāli nav noteikts, tādēļ ir jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

NPL

Ar veselīgiem brīvprātīgajiem veiktā klīniskā pētījumā vienlaikus klopīdogrela un naproksēna lietošana palielināja asins zudumu slēptas gastrointestinālas asiņošanas dēļ. Tādēļ vienlaicīga NPL, arī COX-2 inhibitoru lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Eksperimentāli dati liecina, ka ibuprofēns var inhibēt mazas asprīna devas ietekmi uz trombocītu agregāciju, ja tos lieto vienlaikus. Tomēr, tā kā šo datu ir maz un pastāv neskaidrība par *ex vivo* datu attiecināšanu uz klīniskiem gadījumiem, tas nozīmē, ka nevar izdarīt skaidrus secinājumus par regulāru ibuprofēna lietošanu, un netiek uzskatīts, ka pēc neregulāras ibuprofēna lietošanas var rasties klīniski nozīmīga ietekme (skatīt 5.1. apakšpunktu).

SSAI

Tā kā SSAI ietekmē trombocītu aktivāciju un palielina asiņošanas risku, SSAI lietošana vienlaikus ar klopīdogrelu ir jāveic piesardzīgi.

Cita vienlaikus terapija ar klopīdogrelu

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

Zāles, kas inhibē CYP2C19, ir omeprazols un esomeprazols, fluvoksamīns, fluoksetīns, moklobemīds, vorikonazols, flukonazols, tiklopidīns, ciprofloksacīns, cimetidīns, karbamazepīns, okskarbazepīns un hloramfenikols.

Protonu sūkņa inhibitori (PSI)

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

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

Lietojot pantoprazolu vai lansoprazolu, metabolīta iedarbības intensitāte samazinās mazāk izteikti.

Vienlaikus lietojot pa 80 mg pantoprazola vienu reizi dienā, aktīvā metabolīta koncentrācija plazmā samazinās par 20% (piesātinošās devas gadījumā) un 14% (balstdevas gadījumā). Tas bija saistīts ar vidējās trombocītu agregācijas inhibīcijas samazināšanos par attiecīgi 15% un 11%. Šie rezultāti norāda, ka klopīdogrelu var lietot vienlaikus ar pantoprazolu.

Nav pierādījumu, ka citas zāles, kas samazina kuņģa skābes līmeni, piemēram, H₂ blokatori (izņemot cimetidīnu, kas ir CYP2C19 inhibitors) vai antacīdi līdzekļi ietekmētu klopīdogrela prettrombocītu darbību.

Citas zāles

Lai novērtētu farmakodinamiskās un farmakokinētiskās (FK) mijiedarbības iespējamību, veikti vairāki citi klīniskie pētījumi, lietojot vienlaikus klopīdogrelu un citas zāles. Lietojot klopīdogrelu vienlaikus ar atenololu, nifedipīnu vai ar abiem šiem līdzekļiem, klīniski nozīmīgu farmakodinamisko mijiedarbību nenovēroja. Turklāt klopīdogrela farmakodinamisko aktivitāti nozīmīgi neietekmēja lietošana vienlaikus ar fenobarbitālu vai estrogēnu.

Lietojot vienlaikus ar klopīdogrelu, digoksīna vai teofilīna farmakokinētika nemainījās. Antacīdi

neietekmēja klopidoģrela uzsūkšanās apjomu.

Pētījuma CAPRI laikā iegūtie dati norāda, ka fenitoīnu un tolbutamīdu, ko metabolizē CYP2C9, var droši lietot vienlaikus ar klopidoģrelu.

Citas vienlaikus ar ASS lietotas zāles

Ir aprakstīta šādu zāļu mijiedarbība ar ASS:

Urikozūriskie līdzekļi (benzbromarons, probenecīds, sulfīnpirazons)

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

Metotreksāts

Sakarā ar ASS klātbūtni metotreksāts, lietojot par 20 mg nedēļā lielāku devu vienlaikus ar klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombināciju, ir jālieto piesardzīgi, jo tas var inhibēt metotreksāta nieru klīrensu, kas var veicināt toksisku ietekmi uz kaulu smadzenēm.

Cita mijiedarbība ar ASS

Aprakstīts, ka ar ASS, lietojot to lielākās (pretiekaisuma) devās, mijiedarbojas šādas zāles: angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori, acetazolamīds, pretkrampju līdzekļi (fenitoīns un valproiskābe), bēta blokatori, diurētiskie līdzekļi un perorālie hipoglikemizējošie līdzekļi.

Cita mijiedarbība ar klopidoģrelu un ASS

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

Izņemot iepriekš sniegto specifisko informāciju par zāļu mijiedarbību, mijiedarbības pētījumi ar klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombināciju un dažām pacientiem ar aterotrombotisku slimību bieži lietotām zālēm nav veikti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pieejami klīniski dati par klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācijas lietošanu grūtniecības laikā. Klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombināciju nedrīkst lietot grūtniecības pirmo divu trimestru laikā, ja vien sievietes klīniskais stāvoklis neprasa ārstēšanu ar klopidoģrelu/ASS.

ASS dēļ klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācijas lietošana ir kontrindicēta grūtniecības trešā trimestra laikā.

Klopidoģrels

Tā kā klīniski dati par klopidoģrela iedarbību grūtniecības laikā nav pieejami, piesardzības nolūkā grūtniecības laikā klopidoģrelu labāk nelietot.

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

ASS

Maza deva (līdz 100 mg dienā):

klīniskie pētījumi liecina, ka devas līdz 100 mg/dienā, ierobežojot lietošanu dzemdniecībā, kas prasa īpašu uzraudzību, ir drošas.

Deva 100 – 500 mg dienā:

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

500 mg dienā un lielākas devas:

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

No sestā grūtniecības mēneša visi prostaglandīnu sintēzes inhibitori var radīt:

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

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai klopidoģrels izdalās cilvēka pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīts, ka klopidoģrels izdalās mātes pienā. Zināms, ka ASS nelielā daudzumā izdalās cilvēka pienā. Ārstēšanas laikā ar klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombināciju bērna barošanu ar krūti jāpārtrauc.

Fertilitāte

Nav datu par klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācijas ietekmi uz fertilitāti. Pētījumos ar dzīvniekiem klopidoģrels neietekmēja fertilitāti. Nav zināms, vai ASS ietekmē fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācija neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klopidoģrela drošums vērtēts vairāk nekā 42 000 pacientu, kas piedalījās klīniskajos pētījumos, tostarp vairāk nekā 30 000 pacientu, kuri ir ārstēti ar klopidoģrelu kombinācijā ar ASS, un vairāk nekā 9 000 pacientu, kuri ir ārstēti 1 gadu vai ilgāk. Tālāk aprakstītas četros lielos - CAPRIE (pētījums, kura laikā tika salīdzināta klopidoģrela monoterapija un ASS lietošana), CURE, CLARITY un COMMIT (pētījumi, kuru laikā klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācija tika salīdzināta ar ASS monoterapiju) - pētījumos novērotās klīniski nozīmīgās blakusparādības. CAPRIE pētījumā kopumā klopidoģrela 75 mg dienas devas ietekme līdzinājās 325 mg ASS dienā neatkarīgi no vecuma, dzimuma un rases. Papildus klīnisko pētījumu pieredzei saņemti spontāni ziņojumi par blakusparādībām

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

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

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

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

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti, nav zināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Trombocitopēnija, leikopēnija, eozinofīlija	Neitropēnija, arī smaga neitropēnija	Trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP) (skatīt 4.4. apakšpunktu), aplastiska anēmija, pancitopēnija, agranulocitoze, smaga trombocitopēnija, granulocitopēnija, anēmija, iegūta A hemofīlija.
Imūnās sistēmas traucējumi				Anafilaktisks šoks*, seruma slimība, anafilaktoīdas reakcijas, pārtikas alerģijas simptomu paasināšanās*, krusteniska zāļu paaugstinātas jutības reakcija pret tiēnpiridīniem (piemēram, tiklopidīnu, prazugrelu) (skatīt 4.4. apakšpunktu)*
Vielmaiņas un uztures traucējumi				Hipoglikēmija*, podagra* (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Psihiskie traucējumi				Halucinācijas, apjukums
Nervu sistēmas traucējumi		Intrakraniāla asiņošana (ziņots par dažiem letāliem gadījumiem), galvassāpes,		Garšas sajūtas pārmaiņas

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti, nav zināmi
		parestēzija, reibonis		
Acu bojājumi		Acu asiņošana (konjunktīvas, acs ābola, tīklenes)		
Ausu un labirinta bojājumi			Vertigo	Dzirdes zudums* vai troksnis ausīs*
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hematoma			Smaga asiņošana, operācijas brūces asiņošana, vaskulīts, hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Deguna asiņošana			Elpceļu asiņošana (asins sļaušana, plaušu asiņošana), bronhu spazmas, intersticiāls pneimonīts, nekardiogēna plaušu tūska ilgstošas lietošanas gadījumā un saistībā ar paaugstinātas jutības reakciju pret acetilsalicilskābi*, eozinofīla pneimonija.
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana, caureja, sāpes vēderā, dispepsija	Kuņģa čūla un divpadsmitpirkstu zarnas čūla, gastrīts, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, meteorisms	Retroperitoneāla asiņošana	Kuņģa-zarnu trakta un retroperitoneāla asiņošana ar letālu iznākumu, pankreatīts, kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla/perforācija)*, kolīts (tai skaitā čūlainis vai limfocitārs kolīts), simptomi kuņģa-zarnu trakta augšējā daļā*, piemēram, gastralģija (skatīt 4.4. apakšpunktu), stomatīts. Bojājumi kuņģa-zarnu trakta augšdaļā (ezofagīts, barības vada čūla, perforācija, erozīvs gastrīts, erozīvs duodenīts; kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla/perforācija)*; bojājumi kuņģa-zarnu trakta apakšējā daļā (tievās [jejunum un ileum] un resnās [colon un rectum] zarnas čūla, kolīts un zarnas plīsums; šīs ar ASS lietošanu saistītās KZT reakcijas var būt ar asiņošanu vai bez tās un var rasties, lietojot

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti, nav zināmi
				jebkādu acetilsalicilskābes devu, neatkarīgi no tā, vai pacientiem ir vai nav nopietni KZT anamnēzē vai to brīdinošie simptomi*. Kolīts (arī čūlains vai limfocitārs kolīts)
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				Akūta aknu mazspēja, aknu bojājums, galvenokārt hepatocelulārs*, hepatīts, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās*, izmainīti aknu funkcionālo testu rezultāti
Ādas un zemādas audu bojājumi	Zilumi	Izsitumi, nieze, ādas asiņošana (purpura)		Bulozs dermatīts (toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, <i>Erythema multiforme</i>), angioedēma, eritematozi izsitumi, nātrene, ekzēma, <i>Lichen planus</i> , zāļu izraisīts paaugstinātas jutības sindroms, zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS - <i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i>)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				Skeleta-muskuļu asiņošana (hemartroze), artrīts, artralģija, mialģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Hematūrija		Akūta nieru funkcijas pavājināšanās (īpaši pacientiem ar esošu nieru bojājumu, sirds dekompensāciju, nefrītisku sindromu vai vienlaicīgu ārstēšanu ar diurētiskiem līdzekļiem)*, glomerulonefrīts, kreatinīna līmeņa palielināšanās asinīs
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Asiņošana dūriena vietā			Drudzis
Izmeklējumi		Pagarināts tēcēšanas laiks, samazināts		

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti, nav zināmi
		neitrofīlo liekocītu skaits, samazināts trombocītu skaits		

* Pēc publicētās informācijas par ASS (biežums “nav zināms”).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

Informācijas par klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācijas pārdozēšanu nav.

Klopidoģrels

Klopidoģrela pārdozēšana var izraisīt asinātes laika pagarināšanos un turpmākas hemorāģiskas komplikācijas. Ja vērojama asiņošana, jāapsver atbilstoša ārstēšana.

Klopidoģrela farmakoloģiskai iedarbībai antidots nav atrasts. Ja nekavējoties jākorrigē pagarinātais asinātes laiks, trombocītu transfūzija var novērst klopidoģrela iedarbību.

ASS

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

Smagas saindēšanās gadījumā rodas smagi skābju-bāzu līdzsvara traucējumi. Sākotnēja hiperventilācija rada respiratoru alkalozu. Pēc tam rodas respiratora acidoze elpošanas centra nomākuma dēļ. Metaboliska acidoze arī rodas salicilātu dēļ. Ja tos lieto bērni, zīdaiņus un mazus bērnus bieži novēro tikai vēlīnā intoksikācijas stadijā, kad parasti viņiem jau ir attīstījusies acidozes stadija.

Var rasties arī šādi simptomi: hipertermija un svīšana, kas rada dehidratāciju, nemiers, krampji, halucinācijas un hipoglikēmija. Nervu sistēmas nomākums var izraisīt komu, kardiovaskulāru kolapsu un elpošanas apstāšanos. Letāla acetilsalicilskābes deva ir 25 – 30 g. Salicilātu koncentrācija plazmā virs 300 mg/l (1,67 mmol/l) liecina par saindēšanos.

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

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

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

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

Farmakodinamiskā iedarbība

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

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

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klopidogrela un ASS kombinācijas drošums un efektivitāte ir vērtēta 3 dubultmaskētos pētījumos ar vairāk nekā 61 900 pacientiem: CURE, CLARITY un COMMIT pētījumos klopidogrels un ASS tika salīdzināts ar tikai ASS lietošanu, zāles lietojot kombinācijā ar citu standarta terapiju.

CURE pētījumā bija iekļauti 12 562 pacienti ar akūtu koronāru sindromu bez ST segmenta pacēluma (nestabila stenokardija vai miokarda infarkts bez Q zoba), kas stacionēti 24 h laikā kopš jaunākās sāpju lēkmes sākuma krūšu kurvī vai išēmijas simptomu rašanās. Pacientiem bija jābūt jaunai išēmijai atbilstošām EKG pārmaiņām vai palielinātam sirds enzīmu, vai troponīna I vai T līmenim vismaz 2 reizes virs augšējās normas robežas. Pacienti pēc nejaušības principa saņēma klopidogrelu (300 mg piesātinošā deva, pēc tam 75 mg dienā, N=6 259) un ASS (75–325 mg vienu reizi dienā) vai tikai ASS (N=6 303) un citus standarta terapijas līdzekļus. Pacientus ārstēja līdz 1 gadam ilgi. CURE pētījumā 823 pacienti (6,6%) vienlaikus saņēma ārstēšanu ar GPIIb/IIIa receptoru antagonistu. Heparīnus lietoja vairāk nekā 90% pacientu, un relatīvā asiņošanas sastopamība starp klopidogrela un ASS un tikai ASS grupām nozīmīgi nemainījās, vienlaikus lietojot heparīnu.

Pacientu skaits, kam radās primārais rezultāts [kardiovaskulāra (KV) nāve, miokarda infarkts (MI) vai insults] bija 582 (9,3%) klopidogrela un ASS grupā un 719 (11,4%) ASS grupā – klopidogrela un ASS grupā relatīvais risks samazinājās (RRS) par 20% (95% TI 10–28%; p=0,00009); [relatīvā riska mazināšanās par 17%, ja pacienti tika ārstēti konservatīvi, par 29 % – ja tika veikta perkutāna translumināla koronāra angioplastika (PTCA) ar vai bez stenta ievietošanas un par 10% – ja tika veikta koronāro artēriju šuntēšana (KAS)]. Jauni kardiovaskulāri traucējumi (primārais rezultāts) tika novērsti, relatīvā riska mazināšanās 22% (TI:8,6; 33,4), 32% (TI:12,8; 46,4), 4% (TI:–26,9; 26,7), 6% (TI:–33,5; 34,3) un 14% (TI:–31,6; 44,2), attiecīgi 0–1, 1–3, 3–6, 6–9 un 9–12 mēnešu pētījuma

intervālos. Tādējādi pēc 3 ārstēšanas mēnešiem klopidoģrela un ASS grupā novērotā labvēlīgā ietekme vairāk nepalielinājās, bet asiņošanas risks saglabājās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Pacientu skaits, kam radās ko–primārais rezultāts (KV nāve, MI, insults vai rezistenta išēmija), bija 1 035 (16,5%) klopidoģrela un ASS grupā un 1 187 (18,8 %) ASS grupā, klopidoģrela un ASS grupā relatīvais risks samazinājās par 14% (95%; TI 6–21%; $p=0,0005$). Šo labvēlīgo ietekmi galvenokārt noteica statistiski nozīmīga MI sastopamības mazināšanās [287 (4,6%) klopidoģrela un ASS grupā un 363 (5,8%) placebo grupā]. Nenovēroja ietekmi uz atkārtotas hospitalizācijas biežumu nestabīlas stenokardijas dēļ.

Grupās ar atšķirīgiem raksturlielumiem (piemēram, nestabīla stenokardija vai MI bez Q zoba, zems vai augsts riska līmenis, cukura diabēts, revaskularizācijas nepieciešamība, vecums, dzimums u.c.) iegūtie rezultāti atbilda primārās analīzes rezultātiem. Konkrēti, 2 172 pacientu (17 % kopējās CURE populācijas), kuriem bija veikta stenta ievietošana (Stent-CURE), post-hoc analīzes dati parādīja, ka klopidoģrels salīdzinājumā ar placebo izraisīja nozīmīgu RRM par 26,2%, kas ir labāks ko-primārais vērtējama raksturlielums klopidoģrelam (KV nāve, MI, insults), kā arī nozīmīgu otro vērtējamo ko-primāro raksturlielumu (KV nāve, MI, insults vai refraktāra išēmija) RRM par 23,9%. Turklāt šajā pacientu apakšgrupā nebija īpašu ar klopidoģrela drošumu saistītu problēmu. Tādējādi šīs apakšgrupas rezultāti sakrīt ar vispārējiem pētījuma rezultātiem.

Pacientiem ar akūtu MI ar ST segmenta pacēlumu klopidoģrela drošība un efektivitāte tika vērtēta 2 randomizētos, placebo kontrolētos, dubultmaskētos pētījumos – CLARITY un COMMIT.

CLARITY pētījumā tika iekļauts 3 491 pacients 12 stundu laikā pēc MI ar ST segmenta pacēlumu sākšanās, un kam tika plānota trombolītiskas terapijas lietošana. Pacienti saņēma klopidoģrelu (300 mg piesātinošā deva, pēc tam 75 mg dienā, $n=1\ 752$) un ASS vai tikai ASS ($n=1\ 739$) (150-325 mg piesātinošā deva, pēc tam 75-162 mg dienā), fibrinolītisku līdzekli un, ja tas bija piemērots, ar heparīnu. Pacienti tika novēroti 30 dienas. Primāri vērtētais raksturlielums bija kombinēts – nosprostotā ar infarktu saistītā artērija pirms izrakstīšanas veiktā angiogrammā vai nāve, vai atkārtots MI pirms koronāras angiogrāfijas. Pacientiem, kam netika veikta angiogrāfija, primāri vērtētais raksturlielums bija nāve vai atkārtots miokarda infarkts līdz 8. dienai vai izrakstīšanai no slimnīcas. Pacientu grupā bija iekļauti 19,7% sieviešu un 29,2% pacientu ≥ 65 gadu vecuma. 99,7% visu pacientu saņēma fibrinolītiskus līdzekļus (fibrīna specifiskus: 68,7%, fibrīna nespecifiskus: 31,1%), 89,5% - heparīnu, 78,7% bēta blokatorus, 54,7% AKE inhibitorus un 63% - statīnus.

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

Ar 2x2 koeficientu modelētā COMMIT pētījumā tika iekļauti 45 852 pacienti ar MI simptomiem vai aizdomām par to ar EKG novirzēm (piemēram, ST pacēlums, ST depresija vai kūlīša kreisā zara blokāde) 24 stundas pēc rašanās. Pacienti saņēma klopidoģrelu (75 mg dienā, $n=22\ 961$) un ASS (162 mg dienā) vai tikai ASS ($n=22\ 891$) (162 mg dienā) 28 dienas vai līdz izrakstīšanai no slimnīcas. Papildus primārie vērtētie raksturlielumi bija jebkāda cēloņa nāve un atkārtota infarkta vai insulta pirmā rašanās vai nāves iestāšanās. Grupa sastāvēja no 27,8% sieviešu, 58,4% pacientu ≥ 60 gadu vecumam (26% ≥ 70 gadu vecumam) un 54,5% pacientu, kas saņēma fibrinolītiskus līdzekļus.

Klopidoģrels un ASS nozīmīgi samazināja jebkāda cēloņa nāves relatīvo risku par 7% ($p=0,029$) un atkārtota infarkta, insulta vai nāves kombinēto relatīvo risku par 9% ($p=0,002$), kas izteikts kā absolūta samazināšanās attiecīgi par 0,5% un 0,9%. Šis ieguvums bija neatkarīgs no vecuma, dzimuma,

fibrinolītisku līdzekļu lietošanas vai nelietošanas un tika novērots jau pēc 24 stundām.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācijas lietošanu visās pediatriskās populācijas apakšgrupās koronārās aterosklerozes ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Klopidoģrels

Uzsūkšanās

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

Izklīde

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

Biotransformācija

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

Klopidoģrels vispirms tiek metabolizēts par 2-okso-klopidoģrela starpmetabolītu. Turpmākā 2-okso-klopidoģrela starpmetabolīta metabolismā rodas aktīvs metabolīts, klopidoģrela tiola atvasinājums. *In vitro* šo metabolisma ceļu nodrošina CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 un CYP2B6. Aktīvais tiola metabolīts, kas izolēts *in vitro*, ātri un neatgriezeniski saistās pie trombocītu receptoriem, inhibējot trombocītu agregāciju.

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

Eliminācija

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

Farmakoģenētiskā ietekme

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

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

Krustotā pētījumā ar 40 veselīgiem cilvēkiem, no kuriem pa 10 bija no katras no četrām (ultrastraujo, plašo, vidējo un vājo) CYP2C19 metabolizētāju grupas, tika vērtēta farmakokinētika un antiagreganta atbildreakcija, 5 dienas lietojot 300 mg, pēc tam pa 75 mg dienā, vai 600 mg, pēc tam pa 150 mg dienā (līdzsvara koncentrācijas apstākļos). Nozīmīgas aktīvā metabolīta iedarbības intensitātes un vidējās trombocītu agregācijas inhibīcijas (TAI) atšķirības starp ultrastraujajiem, plašajiem un vidējiem metabolizētājiem netika novērotas. Salīdzinot ar plašajiem metabolizētājiem, vājo metabolizētāju organismā aktīvā metabolīta iedarbības intensitāte samazinājās par 63–71%. Pēc 300 mg/75 mg devu shēmas lietošanas vājiem metabolizētājiem antiagregantu atbildreakcija bija vājāka un vidējā TAI (5 μ M ADF) bija 24% (pēc 24 stundām) un 37% (5. dienā), salīdzinot ar 39% (pēc 24 stundām) un 58% (5. dienā) TAI plašajiem metabolizētājiem un 37% (pēc 24 stundām) un 60% (5. dienā) vidējiem metabolizētājiem. Kad vājie metabolizētāji saņēma 600 mg/150 mg shēmu, aktīvā metabolīta iedarbības intensitāte bija lielāka nekā izmantojot 300 mg/75 mg shēmu. Turklāt TAI bija 32% (pēc 24 stundām) un 61% (5. dienā), kas bija izteiktāka nekā vājiem metabolizētājiem, kas saņēma 300 mg/75 mg shēmu, un bija līdzīga tai, ko novēroja citās CYP2C19 metabolizētāju grupās, kas saņēma 300 mg/75 mg shēmu. Klīnisko rezultātu pētījumu laikā piemērota devu shēma šai pacientu populācijai nav noteikta.

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

CYP2C19 genotipa ietekme uz klīniskajiem rezultātiem pacientiem, kas ārstēti ar klopidoģrelu, prospektīvi, randomizēti un kontrolēti nav pētīti. Ir bijušas daudzas retrospektīvas analīzes, tomēr lai vērtētu genotipa ietekmi uz pacientiem, kas ārstēti ar klopidoģrelu, ir veikti šādi pētījumi: CURE (n=2 721), CHARISMA (n=2 428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1 477) un ACTIVE-A (n=601), kā arī daudzi publicēti grupu pētījumi.

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

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

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

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

Īpašas pacientu grupas

Klopidoģrela aktīvā metabolīta farmakokinētika šīm īpašām slimnieku grupām nav zināma.

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

Pēc atkārtotas 75 mg klopidoģrela devas lietošanas katru dienu 10 dienas pacientiem ar smagiem aknu

darbības traucējumiem ADF ierosinātas trombocītu agregācijas inhibīcija bija līdzīga veseliem cilvēkiem novērotai. Vidējā asins recēšanas laika pagarināšanās arī bija līdzīga abās grupās.

Rase

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

Acetilsalicilskābe (ASS)

Uzsūkšanās

Pēc absorbcijas klopidoģrela/acetilsalicilskābes kombinācijas sastāvā ietilpstošā ASS hidrolizējas par salicilskābi tā, ka maksimālā salicilskābes koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1 stundu pēc devas lietošanas, bet ASS koncentrācija 1,5–3 stundas pēc devas lietošanas plazmā praktiski nav konstatējama.

Izkliede

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

Biotransformācija un eliminācija

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

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Klopidoģrels

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

Lietojo īoti lielas devas, žurkām un paviāniem ziņots par sliktu klopidoģrela panesamību kuņģī (gastrīts, kuņģa erozijas un/vai vemšana).

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

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

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

Acetilsalicilskābe

Atsevišķu devu pētījumos ir pierādīts, ka perorāli lietotas ASS toksicitāte ir zema.

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

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
Hidroksipropilceluloze 100 cP
Krospovidons (A tips)
Stearīnskābe
Kroskarmelozes nātrija sāls
Hidrogenēta augu eļļa
Nātrija laurilsulfāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze 15 cP
Polidekstroze
Titāna dioksīds (E171)
Talks
Maltodekstrīns
Vidēja ķēdes garuma triglicerīdi
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Karmīns (E120)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

18 mēneši.

Pēc pudelītes pirmās atvēršanas: 30 dienas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija + desikanta – alumīnija blisteri. Iepakojuma lielumi: 10, 14, 28, 30, 50, 90 vai 100 apvalkotās tabletes.

Baltas ABPE pudelītes ar zaļiem polipropilēna (PP), bērniem neatveramiem vāciņiem ar desikantu. Iepakojuma lielums: 30 apvalkotās tabletes.

Baltas ABPE daudzslāņu pudelītes ar zaļiem polipropilēna (PP), bērniem neatveramiem vāciņiem ar desikantu. Iepakojuma lielums: 30 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietejām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/942/006-014

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
D-89143 Blaubeuren-Weiler
Vācija

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Horvātija

TEVA Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, č.p. 305
Opava – Komárov 747 70
Čehija

TEVA UK Limited
BRAMPTON ROAD
HAMPDEN PARK
EASTBOURNE
EAST SUSSEX, BN22 9AG
Lielbritānija

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

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
NL-2031 GA Haarlem
Nīderlande

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
HU-4042 Debrecen
Ungārija

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

B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas

biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

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

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Papildināts RPP jāiesniedz:

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

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE BLISTERIEM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg apvalkotās tabletes
Clopidogrelum/Acidum acetylsalicylicum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

14 apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/942/001-003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**BLISTERIS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg tabletes
Clopidogrelum/Acidum acetylsalicylicum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Teva Pharma B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE PUDELĪTEI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg apvalkotās tabletes
Clopidogrelum/Acidum acetylsalicylicum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz
Pēc pudelītes pirmās atvēršanas izlietot 30 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/942/004-005

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELĪTES MARKĒJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg apvalkotās tabletes
Clopidogrelum/Acidum acetylsalicylicum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz
Pēc pudelītes pirmās atvēršanas izlietot 30 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/942/004-005

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE BLISTERIEM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg apvalkotās tabletes
Clopidogrelum/Acidum acetylsalicylicum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

10 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
50 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/942/006-012

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**BLISTERIS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg tabletes
Clopidogrelum/Acidum acetylsalicylicum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Teva Pharma B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE PUDELĪTEI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg apvalkotās tabletes
Clopidogrelum/Acidum acetylsalicylicum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz
Pēc pudelītes pirmās atvēršanas izlietot 30 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/942/013-014

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELĪTES MARKĒJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg apvalkotās tabletes
Clopidogrelum/Acidum acetylsalicylicum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz
Pēc pudelītes pirmās atvēršanas izlietot 30 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/942/013-014

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg apvalkotās tabletes Clopidogrelum/Acidum acetylsalicylicum

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva un kādam nolūkam tās lieto

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

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

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

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

Nelietojiet Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva šādos gadījumos

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja kāda no tālāk minētām situācijām attiecas uz Jums, Jums par to jāpastāsta ārstam pirms Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva lietošanas:

- Ja Jums ir asiņošanas risks, piemēram,
 - slimība, kas Jums rada iekšējas asiņošanas risku (piemēram, kuņģa čūla);
 - asins slimība, kas rada iekšējas asiņošanas tendenci (jebkuru Jūsu organisma audu, orgānu vai locītavu asiņošana);
 - nesen bijusi nopietna trauma;
 - nesen veikta operācija (tostarp stomatoloģiska);
 - turpmāko 7 dienu laikā ir plānota operācija (tostarp stomatoloģiska).
- Ja Jums bijis receklis smadzeņu artērijā (išēmisks insults), kas radies pēdējās septiņās dienās.
- Ja Jums ir nieru vai aknu slimība.
- Ja Jūsu anamnēzē ir astma vai alerģiskas reakcijas, arī alerģija pret jebkurām zālēm, kas lietotas slimības ārstēšanai.
- Ja Jums ir podagra.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva lietošanas laikā:

- Jums jāpastāsta ārstam:
 - ja tiek plānota ķirurģiska (arī stomatoloģiska) operācija;
 - ja Jums ir jebkādas kuņģa vai vēdera sāpes vai kuņģa vai zarnu asiņošana (sarkani vai melni izkārnījumi).
- Jums **nekavējoties jāpastāsta ārstam**, ja Jums rodas stāvoklis (zināms kā trombotiska trombocitopēniska purpura vai TTP), kas izpaužas ar drudzi un zilumiem zem ādas, kas var rasties kā sarkani punkti kniepadatas gala lielumā, ar neizskaidrojamu ārkārtēju nogurumu, apjukumu, ādas vai acu dzeltēšanu (dzelte) vai bez šīm izpausmēm (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").
- Ja Jūs iegriežat sev vai savainojat sevi, var paiet ilgāks laiks līdz apstājas asiņošana. Tas saistīts ar zāļu iedarbību, jo tās novērš asins recekļu veidošanos. Nelielu brūču gadījumos, piem., nejauši sev iegriežot skujoties, parasti sarežģījumi nerodas. Tomēr, ja esat nobažījies par asiņošanu, Jums **tūlīt jāsaazinās ar ārstu** (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").
- Ārsts var likt veikt asinsanalīzes.

Bērni un pusaudži

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

Citas zāles un Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, kuras var iegādāties bez receptes.

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

Jums noteikti jāpasaka ārstam, ja Jūs lietojat:

- iekšķīgi lietojamus antikoagulantus, zāles, ko lieto, lai samazinātu asins recekļu veidošanos,
- ASS vai citu nesteroīdu pretiekaisuma līdzekli, ko parasti izmanto sāpīgu un/vai iekaisīgu muskuļu vai locītavu stāvokļu ārstēšanai;
- heparīnu vai jebkuras citas injicējamās zāles, ko lieto asins recēšanas mazināšanai;
- omeprazolu, esomeprazolu vai cimetidīnu – zāles kuņģa darbības traucējumu ārstēšanai,
- metotreksātu - zāles, ko lieto, lai ārstētu smagu locītavu slimību (reimatoīdo artrītu) vai ādas slimību (psoriāzi);
- probenecīdu, benzbromaronu vai sulfīnpirazonu – zāles, ko lieto podagras ārstēšanai;
- flukonazolu, vorikonazolu, ciprofloksacīnu vai hloramfenikolu - zāles, ko lieto bakteriālas un sēnīšu infekcijas ārstēšanai;
- fluoksetīnu, fluvoksamīnu vai moklobemīdu – zāles depresijas ārstēšanai;
- karbamazepīnu vai okskarbazepīnu - zāles dažu epilepsijas veidu ārstēšanai;
- tiklopidīnu - citu prettrombocītu līdzekli.

Jums **jāpārtrauc** cita klopidoģrela lietošana, kamēr lietojat Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva.

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

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva grūtniecības trešā trimestra laikā.

Šīs zāles labāk nelietot arī grūtniecības pirmā un otrā trimestra laikā.

Ja Jūs esat grūtniece vai, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, pirms Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ja Jums iestājas grūtniecība Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva lietošanas laikā, **nekavējoties konsultējieties ar ārstu**, jo grūtniecības laikā Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva nav ieteicams lietot.

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

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

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva satur laktozi

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kāda cukura (piemēram, laktozes) nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

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

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

Jums jālieto zāles vienā un tai pašā laikā katru dienu.

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

Ja esat lietojis Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

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

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

Ja pārtraucat lietot Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

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

Ja ārsts Jums ir teicis, ka terapija ir uz laiku jāpārtrauc, pajautāriet savam ārstam, kad terapija ir jāatsāk.

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas:

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

Visbiežāk novērotā blakusparādība, lietojot Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva, ir asiņošana.

Asiņošana var izpausties kā kuņģa vai zarnu asiņošana, zilumi, hematoma (neparasta asiņošana vai zilumu veidošanās zem ādas), deguna asiņošana, asinis urīnā. Nelielā skaitā gadījumu ziņots arī par asiņošanu acī, asiņošanu galvas smadzenēs, plaušās vai locītavās.

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

Ja esat sev iegriezis vai guvis traumu, līdz asiņošanas apturēšanai var paiet ilgāks laiks. Tas ir saistīts ar zāļu iedarbību, jo tās novērš asins recekļa veidošanos. Tas neattiecas uz nelieliem iegriezumiem un traumām, piemēram, sagriešanos skujoties. Tomēr, ja Jums rodas bažas par asiņošanu, **tūlīt sazinieties ar ārstu** (skatīt 2. punktu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Citas blakusparādības ir šādas:

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

- caureja,
- sāpes vēderā,
- gremošanas traucējumi vai grēmas.

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

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

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- vertigo.

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

- dzelte,

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

Blakusparādības, kuru biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- čūlas perforācija,
- troksnis ausīs,
- dzirdes zudums,
- pēkšņa dzīvību apdraudoša alerģiska reakcija,
- nieru slimība,
- zems cukura līmenis asinīs,
- podagra (sāpīgas, pietūkušas locītavas, ko izraisa urīnskābes kristāli),
- pārtikas alerģijas paasinājums.

Turklāt ārsts var konstatēt izmaiņas Jūsu asins vai urīna analīzēs.

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudelītes pēc „Derīgs līdz” un uz blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma. Pēc pudelītes pirmās atvēršanas izlietot 30 dienu laikā. Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas bojājuma pazīmes.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva satur

- Aktīvās vielas ir klopidoģrels un acetilsalicilskābe.
Katra tablete satur 75 mg klopidoģrela (hidroģēnsulfāta veidā) un 75 mg acetilsalicilskābes.
- Citas sastāvdaļas ir
 - Tabletes kodols: laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, hidroksipropilceluloze 100 cP, krospovidons (A tips), stearīnskābe, kroškarmelozes nātrija sāls, hidroģenēta augu eļļa un nātrija laurilsulfāts.
 - Tabletes apvalks: hipromeloze, polidekstroze, titāna dioksīds (E171), hinolīndzeltenā alumīnija laka (E104), talks, maltodekstrīns, vidēja ķēdes garuma triglicerīdi, dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ārējais izskats un iepakojums

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, kapsulas formas apvalkotās tabletes. Apvalkotās tabletes ir 14,0 mm garas un 6,8 mm platas.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva pieejamas blisteriepakojumos pa 14, 28 vai 30 apvalkotajām tabletēm, vai pudelītēs ar 30 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotāji

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotāji

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

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

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

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

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3

89143 Blaubeuren
Vācija

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Horvātija

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Slovenija

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

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg apvalkotās tabletes Clopidogrelum/Acidum acetylsalicylicum

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva un kādam nolūkam tās lieto

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

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

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

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

Nelietojiet Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva šādos gadījumos

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja kāda no tālāk minētām situācijām attiecas uz Jums, Jums par to jāpastāsta ārstam pirms Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva lietošanas:

- Ja Jums ir asiņošanas risks, piemēram,
 - slimība, kas Jums rada iekšējas asiņošanas risku (piemēram, kuņģa čūla);
 - asins slimība, kas rada iekšējas asiņošanas tendenci (jebkuru Jūsu organisma audu, orgānu vai locītavu asiņošana);
 - nesen bijusi nopietna trauma;
 - nesen veikta operācija (tostarp stomatoloģiska);
 - turpmāko 7 dienu laikā ir plānota operācija (tostarp stomatoloģiska).
- Ja Jums bijis receklis smadzeņu artērijā (išēmisks insults), kas radies pēdējās septiņās dienās.
- Ja Jums ir nieru vai aknu slimība.
- Ja Jūsu anamnēzē ir astma vai alerģiskas reakcijas, arī alerģija pret jebkurām zālēm, kas lietotas slimības ārstēšanai.
- Ja Jums ir podagra.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva lietošanas laikā:

- Jums jāpastāsta ārstam:
 - ja tiek plānota ķirurģiska (arī stomatoloģiska) operācija;
 - ja Jums ir jebkādas kuņģa vai vēdera sāpes vai kuņģa vai zarnu asiņošana (sarkani vai melni izkārnījumi).
- Jums **nekavējoties jāpastāsta ārstam**, ja Jums rodas stāvoklis (zināms kā trombotiska trombocitopēniska purpura vai TTP), kas izpaužas ar drudzi un zilumiem zem ādas, kas var rasties kā sarkani punkti kniepadatas gala lielumā, ar neizskaidrojamu ārkārtēju nogurumu, apjukumu, ādas vai acu dzeltēšanu (dzelte) vai bez šīm izpausmēm (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").
- Ja Jūs iegriežat sev vai savainojat sevi, var paiet ilgāks laiks līdz apstājas asiņošana. Tas saistīts ar zāļu iedarbību, jo tās novērš asins recekļu veidošanos. Nelielu brūču gadījumos, piem., nejauši sev iegriežot skujoties, parasti sarežģījumi nerodas. Tomēr, ja esat nobažījies par asiņošanu, Jums **tūlīt jāsaazinās ar ārstu** (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").
- Ārsts var likt veikt asinsanalīzes.

Bērni un pusaudži

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

Citas zāles un Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, kuras var iegādāties bez receptes.

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

Jums noteikti jāpasaka ārstam, ja Jūs lietojat:

- iekšķīgi lietojamus antikoagulantus, zāles, ko lieto, lai samazinātu asins recekļu veidošanos,
- ASS vai citu nesteroīdu pretiekaisuma līdzekli, ko parasti izmanto sāpīgu un/vai iekaisīgu muskuļu vai locītavu stāvokļu ārstēšanai;
- heparīnu vai jebkuras citas injicējamās zāles, ko lieto asins recēšanas mazināšanai;
- omeprazolu, esomeprazolu vai cimetidīnu – zāles kuņģa darbības traucējumu ārstēšanai,
- metotreksātu - zāles, ko lieto, lai ārstētu smagu locītavu slimību (reimatoīdo artrītu) vai ādas slimību (psoriāzi);
- probenecīdu, benzbromaronu vai sulfīnpirazonu – zāles, ko lieto podagras ārstēšanai;
- flukonazolu, vorikonazolu, ciprofloksacīnu vai hloramfenikolu - zāles, ko lieto bakteriālas un sēnīšu infekcijas ārstēšanai;
- fluoksetīnu, fluvoksamīnu vai moklobemīdu – zāles depresijas ārstēšanai;
- karbamazepīnu vai okskarbazepīnu - zāles dažu epilepsijas veidu ārstēšanai;
- tiklopidīnu - citu prettrombocītu līdzekli.

Jums **jāpārtrauc** cita klopidoģrela lietošana, kamēr lietojat Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva.

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

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva grūtniecības trešā trimestra laikā.

Šīs zāles labāk nelietot arī grūtniecības pirmā un otrā trimestra laikā.

Ja Jūs esat grūtniece vai, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, pirms Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ja Jums iestājas grūtniecība Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva lietošanas laikā, **nekavējoties konsultējieties ar ārstu**, jo grūtniecības laikā Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva nav ieteicams lietot.

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

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

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva satur laktozi

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kāda cukura (piemēram, laktozes) nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

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

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

Jums jālieto zāles vienā un tai pašā laikā katru dienu.

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

Ja esat lietojis Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

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

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

Ja pārtraucat lietot Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

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

Ja ārsts Jums ir teicis, ka terapija ir uz laiku jāpārtrauc, pajautāriet savam ārstam, kad terapija ir jāatsāk.

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas:

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

Visbiežāk novērotā blakusparādība, lietojot Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva, ir asiņošana.

Asiņošana var izpausties kā kuņģa vai zarnu asiņošana, zilumi, hematoma (neparasta asiņošana vai zilumu veidošanās zem ādas), deguna asiņošana, asinis urīnā. Nelielā skaitā gadījumu ziņots arī par asiņošanu acī, asiņošanu galvas smadzenēs, plaušās vai locītavās.

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

Ja esat sev iegriezis vai guvis traumu, līdz asiņošanas apturēšanai var pāiet ilgāks laiks. Tas ir saistīts ar zāļu iedarbību, jo tās novērš asins recekļa veidošanos. Tas neattiecas uz nelieliem iegriezumiem un traumām, piemēram, sagriešanos skujoties. Tomēr, ja Jums rodas bažas par asiņošanu, **tūlīt sazinieties ar ārstu** (skatīt 2. punktu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Citas blakusparādības ir šādas:

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

- caureja,
- sāpes vēderā,
- gremošanas traucējumi vai grēmas.

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

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

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- vertigo.

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

- dzelte,

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

Blakusparādības, kuru biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- čūlas perforācija,
- troksnis ausīs,
- dzirdes zudums,
- pēkšņa dzīvību apdraudoša alerģiska reakcija,
- nieru slimība,
- zems cukura līmenis asinīs,
- podagra (sāpīgas, pietūkušas locītavas, ko izraisa urīnskābes kristāli),
- pārtikas alerģijas paasinājums.

Turklāt ārsts var konstatēt izmaiņas Jūsu asins vai urīna analīzēs.

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudelītes pēc „Derīgs līdz” un uz blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma. Pēc pudelītes pirmās atvēršanas izlietot 30 dienu laikā.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas redzamas bojājuma pazīmes.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva satur

- Aktīvās vielas ir klopidoģrels un acetilsalicilskābe.
Katra tablete satur 75 mg klopidoģrela (hidroģēnsulfāta veidā) un 100 mg acetilsalicilskābes.
- Cītas sastāvdaļas ir
 - Tabletes kodols: laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, hidroksipropilceluloze 100 cP, krospovidons (A tips), stearīnskābe, kroskarmelozes nātrija sāls, hidroģenēta augu eļļa un nātrija laurilsulfāts.
 - Tabletes apvalks: hipromeloze, polidekstroze, titāna dioksīds (E171), talks, maltodekstrīns, vidēja ķēdes garuma triglicerīdi, dzeltenais dzelzs oksīds (E172), karmīns (E120), sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ārējais izskats un iepakojums

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg apvalkotās tabletes ir gaiši rozā līdz rozā, kapsulas formas apvalkotās tabletes. Apvalkotās tabletes ir 14,0 mm garas un 6,8 mm platas.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva pieejamas blisteriepakojumos pa 10, 14, 28, 30, 50, 90 vai 100 apvalkotajām tabletēm, vai pudelītēs ar 30 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotāji

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotāji

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

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

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

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

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3

89143 Blaubeuren
Vācija

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Horvātija

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Slovenija

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

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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