

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem

DuoPlavin 75 mg/75 mg apvalkotās tabletes

DuoPlavin jādod vienu reizi dienā pa 75 mg/75 mg

DuoPlavin 75 mg/100 mg apvalkotās tabletes

DuoPlavin jādod vienu reizi dienā pa 75 mg/100 mg

DuoPlavin fiksētas devas kombināciju lieto pēc terapijas sākšanas ar klopidoģrelu un ASS, tos lietojot atsevišķi, un tā aizstāj atsevišķos klopidoģrela un ASS līdzekļus.

- *Pacientiem ar akūtu koronāro sindromu bez ST segmenta pacēluma* (nestabilu stenokardiju vai miokarda infarktu bez Q zoba): optimālais ārstēšanas ilgums nav formāli noteikts. Klīniskā pētījuma dati apstiprina 12 mēnešu lietošanas ilgumu, un maksimālo ieguvumu novēroja pēc 3 mēnešiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja DuoPlavin lietošana tiek pārtraukta, pacientam var būt labvēlīga viena antiagreganta lietošanas turpināšana.
- *Pacientiem ar akūtu miokarda infarktu ar ST segmenta pacēlumu:*
 - medikamentozi ārstētiem pacientiem DuoPlavin 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 DuoPlavin lietošana tiek pārtraukta, pacientam var būt labvēlīga viena antiagreganta lietošanas turpināšana;
 - plānotas PKI gadījumos DuoPlavin terapija jāuzsāk iespējami drīz pēc simptomu parādīšanās un jāturpina līdz 12 mēnešiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja izlaista devas lietošanas reize:

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

Pediatriskā populācija

DuoPlavin drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam vēl nav noskaidrota. DuoPlavin nav ieteicams šai pacientu grupai.

Nieru darbības traucējumi

DuoPlavin 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 DuoPlavin jālieto piesardzīgi.

Aknu darbības traucējumi

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

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

To var lietot kopā ar ēdienu, gan bez tā.

4.3. Kontrindikācijas

Sakarā ar abu aktīvo vielu klātbūtni zāļu sastāvā, DuoPlavin ir kontrindicēts gadījumos, kad pacientam ir:

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

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

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asiņošana un hematoloģiski traucējumi

Asiņošanas un hematoloģisku blakusparādību riska dēļ, ja ārstēšanas laikā rodas klīniskie simptomi, kas liecina par asiņošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu), nekavējoties jāapsver asins šūnu skaita noteikšana un/vai citas atbilstošas analīzes. Kā divējādas iedarbības antiagregants DuoPlavin jālieto uzmanīgi pacientiem, kam var būt palielināts asiņošanas risks traumas, operācijas vai cita patoloģiska stāvokļa dēļ, un pacientiem, kas saņem ārstēšanu ar citiem NPL, tostarp arī Cox-2 inhibitoriem, selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI), spēcīgiem CYP2C19 inducētājiem vai citām zālēm, kuru lietošana saistīta ar asiņošanas risku, piemēram, pentoksifīlīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Paaugstināta asiņošanas riska dēļ trīskārša antiagregantu terapija (klopidogrels + ASS + dipiridamols) insulta sekundārajai profilaksei nav ieteicama pacientiem ar akūtu ne-kardioembolisku išēmisku insultu vai pārejošu išēmijas lēkmi (PIL) (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu). Rūpīgi jānovēro, vai pacientiem nerodas asiņošanas pazīmes, tostarp slēpta asiņošana, īpaši pirmo ārstēšanas nedēļu laikā un/vai pēc invazīvām sirds procedūrām vai operācijas. Nav ieteicams vienlaikus lietot DuoPlavin un perorālos antikoagulantus, jo tas var pastiprināt asiņošanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem pirms jebkādas ķirurģiskas iejaukšanās plānošanas un pirms jebkuru jaunu zāļu lietošanas jāinformē ārstus un zobārstus, ka viņi lieto DuoPlavin. Ja nepieciešama plānveida operācija, divkāršas prettrombotiskas terapijas nepieciešamība jāpārskata un jāapsver viena antiagreganta lietošana. Ja pacientiem īslaicīgi jāpārtrauc antiagregantu terapija, DuoPlavin lietošana jāpārtrauc 7 dienas pirms operācijas.

DuoPlavin pagarina asiņošanas laiku un tas uzmanīgi jālieto pacientiem, kam ir bojājumi ar tieksmi asiņot (īpaši gastrointestināli un intraokulāri).

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

Trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP)

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

Iegūta hemofīlija

Pēc 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, kam apstiprināta iegūtas hemofīlijas diagnoze, jāpārvalda un jāārstē speciālistiem un jāpārtrauc klopidoģrela 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, kas 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. Šis mijiedarbības klīniskā nozīme nav skaidra. Piesardzības nolūkā jāatturas vienlaikus lietot spēcīgus vai vidēji spēcīgus CYP2C19 inhibitorus (skatīt 4.5. apakšpunktā CYP2C19 inhibitoru sarakstu, skatīt arī 5.2. apakšpunktu).

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

CYP2C8 substrāti

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

Krusteniskas reakcijas starp tiēnpiridīniem

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

ASS dēļ piesardzība nepieciešama

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

Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)

Ir ziņots, ka NPL, piemēram, ASS, lietojušiem pacientiem ir radusies zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS). Daži no šiem gadījumiem ir bijuši letāli vai dzīvībai bīstami. DRESS biežākās, bet ne vienīgās, izpausmes ir drudzis, izsitumi, limfadenopātija un/vai sejas tūska. Citas iespējamās klīniskās izpausmes ir hepatīts, nefrīts, hematoloģiskas novirzes, miokardīts vai miozīts. Dažreiz DRESS simptomi var būt līdzīgi akūtas vīrusu infekcijas simptomiem. Bieži novērota eozinofilija. Tā kā šīs patoloģijas izpausmes ir ļoti atšķirīgas, tā var skart arī citas, šeit neminētas, orgānu sistēmas. Ir svarīgi ņemt vērā to, ka paaugstinātas jutības agrīnās izpausmes, piemēram, drudzis vai limfadenopātija, var rasties arī tad, kad nav izsitumu. Ja rodas šādas pazīmes vai simptomi, ASS lietošana jāpārtrauc, un pacients nekavējoties jāizmeklē (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kuņģa-zarnu trakts (KZT)

DuoPlavin piesardzīgi jālieto pacientiem, kuru anamnēzē ir peptiska čūla, kuņģa-zarnu trakta asiņošana vai viegli simptomi KZT augšējā daļā, jo tos var būt izraisījusi kuņģa čūla, sakarā ar ko ir iespējama kuņģa asiņošana. Ir iespējamās nevēlamas blakusparādības KZT, tostarp arī sāpes kuņģī, grēmas, slikta dūša un vemšana. Ir iespējama arī KZT asiņošana. Vieglos simptomus KZT, piemēram, dispepsiju, novēro bieži un tie var parādīties jebkurā terapijas stadijā. Ārstam nepārtraukti ir jābūt uzmanīgam attiecībā uz KZT čūlu un asiņošanas pazīmēm pat tad, ja agrāk simptomi KZT nav bijuši. Pacienti ir jāpastāsta par KZT novērojamo nevēlamo blakusparādību pazīmēm un simptomiem, kā arī par to, kā rīkoties gadījumā, ja tie parādās. (Skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto nikorandilu un NPL, tai skaitā ciklooksigenāzes inhibitorus, ASS un lizīna acetilsalicilātu (LAS), ir palielināts smagu komplikāciju, piemēram, kuņģa un zarnu trakta čūlas, plīsuma un asiņošanas, risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Palīgvielas

DuoPlavin satur laktozi. Pacienti ar reti sastopamu iedzimtu galaktozes nepanesamību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju, nedrīkst lietot šīs zāles.

Šīs zāles satur arī hidroģenētu rīcinellu, kas var izraisīt gremošanas traucējumus un caureju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

Perorāli antikoagulant

Nav ieteicams vienlaikus lietot DuoPlavin un perorālus antikoagulantus, jo tie var pastiprināt asiņošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lai gan pacientiem, kas 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

DuoPlavin uzmanīgi jālieto pacientiem, lietojot vienlaikus glikoproteīna IIb/IIIa inhibitorus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Heparīns

Ar veselīgiem cilvēkiem veiktajā klīniskajā pētījumā klopidoģrela lietošanas dēļ nebija jāpielāgo heparīna deva un nemainījās heparīna ietekme uz asinsreci. Vienlaikus heparīna lietošana neietekmēja klopidoģrela izraisītu tromboģitu agregācijas inhibģšanu. Iespģjama

farmakodinamiska mijiedarbība starp DuoPlavin un heparīnu, kas var palielināt asiņošanas risku, tādēļ, vienlaicīgi lietojot, jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Trombolītiskie līdzekļi

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

NPL

Ar veselīem brīvprātīgajiem veiktā klīniskajā pētījumā vienlaikus klopidogrela 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 devas aspirīna 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 var būt klīniski saistīta ietekme pēc neregulāras ibuprofēna lietošanas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Metamizols

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

SSAI

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

Citas vienlaikus ar klopidogrelu lietotas zāles

CYP2C19 inducētāji

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

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

CYP2C19 inhibitori

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

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

Protonsūkņa inhibitori (PSI)

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

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

Metotreksāts

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

Tenofovīrs

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

Valproiskābe

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

Vējbaku vakcīna

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

Acetazolamīds

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

Nikorandils

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

Cita mijiedarbība ar ASS

Aprakstīts, ka ar ASS, lietojot lielākas devas, kurām ir pretiekaisuma iedarbība, mijiedarbojas šādas zāles: angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori, fenitoīns, bēta blokatori, diurētiskie līdzekļi un perorālie hipoglikemizējošie līdzekļi.

Alkohols

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

Cita mijiedarbība ar klopīdogrelu un ASS

Vairāk nekā 30 000 pacientiem, kuri tika iekļauti klopīdogrela un ASS 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 paplašinošus līdzekļus, pretdiabēta 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 DuoPlavin un dažām pacientiem ar aterosklerotisku slimību bieži lietotām zālēm nav veikti.

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

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

ASS dēļ DuoPlavin kontrindicēts grūtniecības trešā trimestra laikā.

Klopidoģrels

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

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

ASS

Maza deva (līdz 100 mg dienā):

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

Deva 100 – 500 mg dienā

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

Deva 500 mg dienā un lielāka

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

- auglīm:
 - kardiopulmonālu toksicitāti (ar priekšlaicīgu *ductus arteriosus* slēgšanos un plaušu hipertensiju);
 - nieru disfunkciju, kas var progresēt par nieru mazspēju ar oligohidramniozi;
- mātei grūtniecības beigās un jaundzimušajam:
 - iespējamu asiņošanas laika pagarināšanos, trombocītu salipšanu kavējošu iedarbību, 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 mātes pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīts, ka klopidoģrels izdalās mātes pienā. Zināms, ka ASS nelielā daudzumā izdalās mātes pienā cilvēkam. Ārstēšanas laikā ar DuoPlavin bērna barošana ar krūti jāpārtrauc.

Fertilitāte

Nav datu par DuoPlavin ietekmi uz fertilitāti. Pētījumos ar dzīvniekiem klopidoģrels neietekmēja fertilitāti.

Nav zināms, vai ASS deva DuoPlavin sastāvā ietekmē fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

DuoPlavin neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus vai ietekmē to nedaudz.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par drošumu

Klopidogrela drošums vērtēts vairāk nekā 42 000 pacientu, kas piedalījās klīniskajos pētījumos, tostarp vairāk nekā 30 000 pacientu, kuri ir ārstēti ar klopidogrelu kombinācijā ar ASS un vairāk nekā 9000 pacientu, kuri ir ārstēti 1 gadu vai ilgāk. Tālāk aprakstītas četros lielos - *CAPRIE* (pētījums, kura laikā tika salīdzināta klopidogrela monoterapija un ASS lietošana), *CURE*, *CLARITY* un *COMMIT* (pētījumi, kuru laikā klopidogrela un ASS kombinācija tika salīdzināta ar ASS monoterapiju) - pētījumos novērotās klīniski nozīmīgās blakusparādības. *CAPRIE* pētījumā kopumā klopidogrela 75 mg dienas devas ietekme līdzinājās 325 mg ASS dienā neatkarīgi no vecuma, dzimuma un rases.

Papildu klīnisko pētījumu pieredzei saņemti spontāni ziņojumi par blakusparādībām.

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

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

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

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

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

TARDIS pētījumā pacientiem ar nesenu išēmisku insultu, kuri saņēma intensīvu antiagregantu terapiju ar trim zālēm (ASS + klopidogrels + dipiridamols), bija biežāka un smagāka pakāpes asiņošana, salīdzinot ar klopidogrela viena paša vai kombinētu ASS un dipiridamola lietošanu (pielāgots kopējais OR 2,54, 95%). TI 2,05-3,16, p<0,0001).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti, nezināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Trombocitopēnija, leikopēnija, eozinofilija	Neitropēnija, arī smaga neitropēnija	Trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP) (skatīt 4.4. apakšpunktu), kaulu smadzeņu mazspēja*, aplastiska anēmija, pancitopēnija, bicitopēnija*, agranulocitoze, smaga trombocitopēnija, iegūta A hemofilija, granulocitopēnija, anēmija, hemolītiskā anēmija pacientiem ar glikozes-6-fosfāta dehidrogenāzes (G6FD) deficītu (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Sirds funkcijas traucējumi				<i>Kounis</i> sindroms (vazospastiska alerģiska stenokardija/alergisks miokarda infarkts) saistībā ar paaugstinātas jutības reakciju pret acetilsalicilskābi* vai klopidoģrelu**
Imūnās sistēmas traucējumi				Anafilaktisks šoks*, seruma slimība, anafilaktoīdas reakcijas, krusteniska zāļu paaugstinātas jutības reakcija pret tiēnpiridīniem (piemēram, tiklopidīnu, prazugrelu) (skatīt 4.4. apakšpunktu)**, insulīna autoimūnais sindroms, kas var izraisīt smagu hipoglikēmiju, īpaši pacientiem ar HLA DRA4 apakštipu (biežāk sastopams japāņu populācijā)**, pārtikas alerģijas simptomu paasināšanās*
Vielmaiņas un uztures traucējumi				Hipoglikēmija*, podagra* (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Psihiskie traucējumi				Halucinācijas, apjukums
Nervu sistēmas traucējumi		Intrakraniāla asiņošana (ziņots par dažiem letāliem gadījumiem, īpaši gados vecākiem cilvēkiem), galvassāpes, parestēzija, reibonis		Garšas sajūtas pārmaiņas, ageizija

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti, nezināmi
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 (arī Henoha-Šēnleina purpura*), hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Deguna asiņošana			Elpceļu asiņošana (asins spļaušana, plaušu asiņošana), bronhu spazmas, intersticiāls pneimonīts, eozinofilā pneimonija, nekardiogēniska plaušu tūska ilgstošas lietošanas gadījumā un saistībā ar paaugstinātas jutības reakciju pret acetilsalicilskābi*
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana, caureja, sāpes vēderā, dispepsija	Kuņģa čūla un divpadsmitpirkstu zarnas čūla, gastrīts, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, meteorisms	Retroperitoneāla asiņošana	Kuņģa-zarnu trakta un retroperitoneāla asiņošana ar letālu iznākumu, pankreatīts. Bojājumi kuņģa-zarnu trakta augšdaļā (ezofagīts, barības vada čūla, perforācija, erozīvs gastrīts, erozīvs duodenīts; kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla/perforācija*; bojājumi kuņģa-zarnu trakta apakšējā daļā (tievās [jejunum un ileum] un resnās [colon un rectum] zarnas čūla, kolīts un zarnas plīsums)*; diafragmām līdzīgu zarnu sašaurinājumu veidošanās* ^a ; simptomi kuņģa-zarnu trakta augšējā daļā*, piemēram, gastralģija (skatīt 4.4. apakšpunktu); šīs ar ASS lietošanu saistītās KZT reakcijas var būt ar asiņošanu vai bez tās un var rasties, lietojot jebkādu acetilsalicilskābes devu, neatkarīgi no tā, vai pacientiem ir vai nav nopietni KZT anamnēzē vai to brīdinošie simptomi*. Kolīts (arī čūlains vai limfocitārs kolīts), stomatīts, akūts pankreatīts saistībā ar paaugstinātas jutības reakciju pret acetilsalicilskābi*

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti, nezināmi
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi				Akūta aknu mazspēja, aknu bojājums, galvenokārt hepatocelulārs*, hepatīts, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās*, izmainīti aknu funkcionālo testu rezultāti, hronisks hepatīts*
Ādas un zemādas audu bojājumi	Zilumi	Izsitumi, nieze, ādas asiņošana (purpura)		Bulozs dermatīts (toksiska epidermāla nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, <i>erythema multiforme</i> , akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AÇEP)), angioneirotiska tūska, zāļu izraisīts paaugstinātas jutības sindroms, zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS - drug rash with eosinophilia and systemic symptoms; skatīt 4.4. apakšpunktu)*, eritematozi vai ekfoliatīvi izsitumi, nātrene, ekzēma, <i>lichen planus</i> , fiksēti izsitumi*
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			Ginekomastija	
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				Skeleta-muskuļu asiņošana (hemartroze), artrīts, artralģija, mialģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Hematūrija		Nieru mazspēja*, akūta nieru funkciju pavājināšanās (īpaši pacientiem ar esošu nieru bojājumu, sirds dekompensāciju, nefrītisku sindromu vai vienlaicīgu ārstēšanu ar diurētiskiem līdzekļiem)*, glomerulonefrīts, kreatinīna līmeņa palielināšanās asinīs
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Asiņošana dūriena vietā			Drudzis, tūska*
Izmeklējumi		Pagarināts asinesteces laiks, samazināts neitrofīlo liekocītu skaits, samazināts trombocītu skaits		

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

^a Pēc ilgstošas lietošanas ir ziņots par zarnu diafragmas slimības veidošanos.

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

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

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

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

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

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

Ja norīta toksiskā deva, nepieciešama hospitalizācija. Vidēji smagas saindēšanās gadījumā var mēģināt izraisīt vemšanu; ja tas neizdodas, jāveic kuņģa skalošana. Tad lieto aktivētu 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.

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 koncentrācijā vidējais inhibīcijas līmenis, kas novērots, lietojot 75 mg dienā, ir 40 – 60 %. Trombocītu agregācija un asinseces 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 randomizēti saņēma klopidogrelu (300 mg piesātinošā deva, pēc tam 75 mg dienā, N = 6259) un ASS (75 – 325 mg vienu reizi dienā) vai tikai ASS (N = 6303) un citus standarta terapijas līdzekļus. Pacientus ārstēja līdz 1 gadam ilgi. *CURE* pētījumā 823 pacienti (6,6 %) 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 - *percutaneous transluminal coronary angioplasty*) 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 1035 (16,5 %) klopidoģrela un ASS grupā un 1187 (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 nestabilas stenokardijas dēļ.

Grupās ar atšķirīgiem raksturlielumiem (piemēram, nestabila stenokardija vai MI bez Q zoba, zems vai augsts riska līmenis, cukura diabēts, revaskularizācijas nepieciešamība, vecums, dzimums u.c.) iegūtie rezultāti atbilda primārās analīzes rezultātiem. Konkrēti, 2172 pacientu (17 % kopējās *CURE* populācijas), kuriem bija veikta stenta ievietošana (Stent-*CURE*), *post-hoc* analīzes dati parādīja, ka 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*, prospektīvi analizējot pētījumā *CLARITY* iekļauto pacientu apakšgrupas (*CLARITY* PCI), un *COMMIT*.

CLARITY pētījumā tika iekļauts 3491 pacients 12 stundu laikā pēc MI ar ST segmenta pacēlumu sākšanās un kam tika plānota trombolītiskas terapijas lietošana. Pacienti saņēma klopidoģrelu (300 mg piesātinošā deva, pēc tam 75 mg dienā, $n = 1752$) un ASS vai tikai ASS ($n = 1739$) (150 – 325 mg piesātinošā deva, pēc tam 75 – 162 mg dienā), fibrinolītisku līdzekli un, ja tas bija piemērots, ar heparīnu. Pacienti tika novēroti 30 dienas. 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.

Pētījumā *CLARITY* PCI apakšgrupu analīzei tika pakļauti 1863 pacienti ar STEMI, kuriem bija veikta PKI. Salīdzinājumā ar placebo saņēmējiem ($n=930$) 300 mg klopidoģrela piesātinošo devu (PD) saņēmušajiem pacientiem ($n = 933$) pēc PKI būtiski samazinājās kardiovaskulāras nāves, MI un insulta sastopamība (3,6 % pēc klopidoģrela lietošanas pirms ārstēšanas pret 6,2 % pēc placebo lietošanas, HR = 0,54, 95 % TI 0,35–0,85; $p = 0,008$). 300 mg klopidoģrela PD saņēmušajiem pacientiem 30 dienu laikā pēc PKI būtiski samazinājās kardiovaskulāras nāves, MI un insulta sastopamība (7,5 % pēc klopidoģrela lietošanas pirms ārstēšanas pret 12,0 % pēc

placebo lietošanas, HR = 0,59, 95 % TI 0,43–0,81; p = 0,001), tomēr šis apvienotais iznākums, vērtējot pētījuma CLARITY kopējo populāciju, nebija statistiski nozīmīgs kā sekundārais mērķa kritērijs. Abu terapijas grupu atšķirības, vērtējot pēc nozīmīgas vai maznozīmīgas asiņošanas sastopamības, netika novērotas (2,0 % pēc klopidoģrela lietošanas pirms ārstēšanas pret 1,9 % pēc placebo lietošanas, p < 0,99). Šīs analīzes laikā atklātais pamato agrīnu piesātināšanos klopidoģrela devas lietošanu pēc STEMI un stratēģiju, kas paredz klopidoģrela premedikāciju visiem pacientiem, kam plānota PKI.

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.

Ilgstoša (12 mēnešus ilga) STEMI slimnieku ārstēšana ar klopidoģrelu un ASS pēc PKI

CREDO (Klopidoģrela lietošana nevēlamo blakusparādību sastopamības mazināšanai novērošanas laikā (*“Clopidoģrel for the Reduction of Adverse Events During Observation”*)) Šī ASV un Kanādā notikušā randomizētā dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījuma laikā tika vērtēts ieguvums, ko rada ilgstoša (12 mēnešus ilga) ārstēšana ar klopidoģrelu pēc PKI. 2116 pacienti tika randomizēti 300 mg klopidoģrela PD (n = 1053) vai placebo (n = 1063) saņemšanai 3–24 stundas pirms PKI. Visi pacienti saņēma arī 325 mg acetilsalicilskābes devas. Pēc tam abu grupu pacienti 28 dienas pēc kārtas saņēma 75 mg klopidoģrela devas. Klopidoģrela grupas pacienti no 29. dienas 12 mēnešus pēc kārtas saņēma 75 mg klopidoģrela devas, un kontroles grupas pacienti saņēma placebo. Abu grupu pacienti visa pētījuma garumā saņēma 81–325 mg ASS devas. Pēc 1. gada salīdzinājumā ar placebo grupu klopidoģrela grupā tika novērota apvienotā nāves, MI un insulta riska samazināšanās (relatīvi par 26,9 %, 95 % TI 3,9–44,4 %; p = 0,02, absolūtā samazināšanās par 3 %). 1. gada laikā netika novērota būtiska plašas asiņošanas (8,8 % gadījumu klopidoģrela grupā pret 6,7 % placebo grupā, p = 0,07) vai maznozīmīgas asiņošanas biežuma palielināšanās (5,3 % gadījumu klopidoģrela grupā pret 5,6 % placebo grupā, p = 0,84). Galvenais šī pētījuma laikā izdarītais secinājums ir saistīts ar to, ka vismaz vienu gadu ilga klopidoģrela un ASS kombinācijas lietošanas turpināšana statistiski un klīniski nozīmīgi samazina būtisku trombozes gadījumu sastopamību.

EXCELLENT (Xience/Promus efektivitāte salīdzinājumā ar Cypher, mazinot vēlīnas mirstības sastopamību pēc stentēšanas (*“Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting”*))

Šī Korejā notikušā prospektīvā nemaskētā randomizētā pētījuma laikā tika vērtēts tas, vai sešus mēnešus ilga dubulta antiagregantu terapija (DAPT) var būt vismaz līdzvērtīga 12 mēnešus ilgai DAPT pēc tādu stentu implantēšanas, kuri izdala zāles. Pētījumā bija iekļauti 1443 pacienti pēc implantēšanas, kuriem bija nozīmēta sešus mēnešus ilga DAPT (vispirms sešus mēnešus lietojot 100–200 mg ASS devas kopā ar 75 mg klopidoģrela devām un pēc tam tikai ASS 12 mēnešus) vai 12 mēnešus ilga DAPT (100–200 mg ASS devas kopā ar 75 mg klopidoģrela devām 12 mēnešus). Sešu un 12 mēnešu DAPT grupās netika novērotas būtiskas nesekmīgas revaskularizācijas (apvienotā iznākuma – kardiālas nāves, MI vai vajadzīgā asinsvada revaskularizācijas) sastopamības atšķirības (HR = 1,14, 95 % TI 0,70–1,86; p = 0,60). Turklāt šī pētījuma laikā sešu un 12 mēnešu DAPT grupās netika novērotas būtiskas drošumu raksturojošo iznākumu (nāves, MI, insulta, stenta trombozes vai ar TIMI saistītas plašas asiņošanas gadījumu) sastopamības atšķirības (HR = 1,15, 95 % TI 0,64–2,06; p = 0,64). Galvenais šajā

pētījumā izdarītais secinājums bija saistīts ar to, ka, vērtējot pēc nesekmīgas revaskularizācijas riska, sešus mēnešus ilga DAPT ir bijusi vismaz līdzvērtīga 12 mēnešus ilgai DAPT.

P2Y₁₂ inhibitoru deeskalācija AKS gadījumā

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

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

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

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

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

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

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

Šajā randomizētajā, nemaskētajā pētījumā piedalījās 2610 biomarķieru pozitīvi pacienti ar AKS pēc veiksmīgas PKI. Pacientus randomizēja, lai viņi saņemtu vai nu 5 vai 10 mg prazugrela dienā (no 0. līdz 14. dienai) (n=1306), vai 5 vai 10 mg prazugrela dienā (no 0. līdz 7. dienai), pēc tam terapiju deeskalējot uz 75 mg klopidoģrela dienā (no 8. līdz 14. dienai) (n=1304), ko lietoja kombinācijā ar ASS (<100 mg dienā). 14. dienā veica trombocītu darbības pārbaudi (TDP). Pacienti, kuri lietoja tikai prazugrelu, turpināja lietot šīs zāles 11,5 mēnešus.

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

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

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par DuoPlavin visās pediatriskās populācijas apakšgrupās koronāras aterosklerozes ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Klopidogrels

Uzsūkšanās

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

Izklīde

Klopidogrels 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

Klopidogrels tiek plaši metabolizēts aknās. *In vitro* un *in vivo* klopidogrels tiek metabolizēts divos galvenos metabolisma ceļos: vienā darbojas esterāzes un notiek hidrolīze par neaktīvu karboksilskābes atvasinājumu (85% no aprītē esošiem metabolītiem), otrā darbojas daudzi P450 citohromi. Klopidogrels vispirms tiek metabolizēts par 2-okso-klopidogrela starpmetabolītu. Turpmākā 2-okso-klopidogrela starpmetabolīta metabolismā rodas aktīvs metabolīts, klopidogrela tiola atvasinājums. Aktīvo metabolītu veido pārsvarā CYP2C19, piedaloties arī vairākiem citiem CYP enzīmiem, piemēram, CYP1A2, CYP2B6 un CYP3A4. Aktīvais tiola metabolīts, kas izolēts *in vitro*, ātri un neatgriezeniski saistās pie trombocītu receptoriem, inhibējot trombocītu agregāciju.

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

Eliminācija

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

Farmakoģenētiskā ietekme

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

CYP2C19*1 alēle atbilst pilnīgi funkcionējošam metabolismam, kamēr CYP2C19*2 un CYP2C19*3 alēles atbilst nefunkcionējošam metabolismam. Starp visiem baltās rases 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 genotipa sastopamība starp baltās rases pārstāvjiem, melnādainajiem un ķīniešiem ir attiecīgi aptuveni 2%, 4% un 14%. Ir pieejamas testu metodes pacienta CYP2C19 genotipa noteikšanai.

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

Atbilstoši iepriekš minētajiem rezultātiem, metaanalīzes rezultāti, kas ietver sešus pētījumus par 335 ar 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 = 2721), CHARISMA (n = 2428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477) un ACTIVE-A (n = 601), kā arī daudzi publicēti grupu pētījumi.

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

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

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

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

Īpašas pacientu grupas

Klopidoģrela aktīvā metabolīta farmakokinētika šīm īpašām pacientu 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 veseliem cilvēkiem novērota, tomēr asinseces laika pagarināšanās bija līdzīga veseliem 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 izraisītas trombocītu agregācijas inhibīcija bija līdzīga veseliem cilvēkiem novērotai. Vidējā asinseces 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 ģenotipu klīnisko ietekmi uz klīnisko traucējumu iznākumu.

Acetilsalicilskābe (ASS)

Uzsūkšanās

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

Izkliede

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

Biotransformācija un eliminācija

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

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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 klopīdogrelu terapeitiskā devā, nenovēroja ietekmi uz aknu metabolizējošiem enzīmiem.

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

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

Konstatēts, ka klopīdogrelam nepiemīt iedarbība uz žurku tēviņu un mātīšu auglību un tas nav teratogēnisks ne žurkām, ne trušiem. Lietojot žurkām, kas zīda mazuļus, klopīdogrels nedaudz aizkavēja pēcnācēju attīstību. Specifiski ar radioloģiski iezīmētu klopīdogrelu 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

Kodols

Mannīts (E421)

Makrogols 6000

Mikrokristāliskā celuloze

Hidroksipropilceluloze, mazaizvietota

Kukurūzas ciete

Rīcinēļļa, hidrogenēta

Stearīnskābe

Silīcija dioksīds, koloidālais, bezūdens

DuoPlavin 75 mg/75 mg apvalkotās tabletes

Apvalks

Laktozes monohidrāts

Hipromeloze (E 464)

Titāna dioksīds (E171)

Triacetīns (E1518)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

DuoPlavin 75 mg/100 mg apvalkotās tabletes

Apvalks

Laktozes monohidrāts

Hipromeloze (E 464)

Titāna dioksīds (E171)

Triacetīns (E1518)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Glazētājviela

Karnaubas vasks

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

DuoPlavin 75 mg/75 mg apvalkotās tabletes

Alumīnija blisteri kartona kastītēs pa 14, 28, 30 un 84 apvalkotām tabletēm.

DuoPlavin 75 mg/100 mg apvalkotās tabletes

Alumīnija blisteri kartona kastītēs pa 14, 28 un 84 apvalkotām tabletēm.

Alumīnija dozējamu vienību blisteri kartona kastītēs pa 30x1, 50x1, 90x1 un 100x1 apvalkotai tabletei.

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

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

DuoPlavin 75 mg/75 mg apvalkotās tabletes

EU/1/10/619/001 – Kartona kastītes pa 14 apvalkotajām tabletēm alumīnija blisteros

EU/1/10/619/002 – Kartona kastītes pa 28 apvalkotajām tabletēm alumīnija blisteros

EU/1/10/619/003 – Kartona kastītes pa 30 x 1 apvalkotajai tabletei alumīnija blisteros

EU/1/10/619/004 – Kartona kastītes pa 50 x 1 apvalkotajai tabletei alumīnija blisteros

EU/1/10/619/005 – Kartona kastītes pa 84 apvalkotajām tabletēm alumīnija blisteros

EU/1/10/619/006 – Kartona kastītes pa 90 x 1 apvalkotajai tabletei alumīnija blisteros
EU/1/10/619/007 – Kartona kastītes pa 100 x 1 apvalkotajai tabletei alumīnija blisteros
EU/1/10/619/015 – Kartona kastītes pa 30 apvalkotajām tabletēm alumīnija blisteros

DuoPlavin 75 mg/100 mg apvalkotās tabletes

EU/1/10/619/008 – Kartona kastītes pa 14 apvalkotajām tabletēm alumīnija blisteros
EU/1/10/619/009 – Kartona kastītes pa 28 apvalkotajām tabletēm alumīnija blisteros
EU/1/10/619/010 – Kartona kastītes pa 30 x 1 apvalkotajai tabletei alumīnija blisteros
EU/1/10/619/011 – Kartona kastītes pa 50 x 1 apvalkotajai tabletei alumīnija blisteros
EU/1/10/619/012 – Kartona kastītes pa 84 apvalkotajām tabletēm alumīnija blisteros

EU/1/10/619/013 – Kartona kastītes pa 90 x 1 apvalkotajai tabletei alumīnija blisteros
EU/1/10/619/014 – Kartona kastītes pa 100 x 1 apvalkotajai tabletei alumīnija blisteros

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 15. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 19. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, 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. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS 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 atsauces 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)

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

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

DuoPlavin 75 mg/75 mg apvalkotās tabletes
Clopidogrelum/Acidum acetylsalicylicum

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

Viena tablete satur 75 mg klopidoģrela (hidrogensulfāta veidā) un 75 mg acetilsalicilskābes.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi un hidrogēnu rīcinellu.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 x 1 apvalkotā tablete
50 x 1 apvalkotā tablete
84 apvalkotās tabletes
90 x 1 apvalkotā tablete
100 x 1 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**

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

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

Skatīt vietējās prasības par iznīcināšanu.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/619/001 14 apvalkotās tabletes
EU/1/10/619/002 28 apvalkotās tabletes
EU/1/10/619/003 30 x 1 apvalkotā tablete
EU/1/10/619/004 50 x 1 apvalkotā tablete
EU/1/10/619/005 84 apvalkotās tabletes
EU/1/10/619/006 90 x 1 apvalkotā tablete
EU/1/10/619/007 100 x 1 apvalkotā tablete
EU/1/10/619/015 30 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

DuoPlavin 75 mg/75 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

BLISTERIS / 14, 28 vai 84 tabletes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

DuoPlavin 75 mg/75 mg tabletes
Clopidogrelum/Acidum acetylsalicylicum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Sanofi Winthrop Industrie

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS / 30, 30x1, 50x1, 90x1 vai 100x1 tabletes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

DuoPlavin 75 mg/75 mg tabletes
Clopidogrelum/Acidum acetylsalicylicum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Sanofi Winthrop Industrie

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

DuoPlavin 75 mg/100 mg apvalkotās tabletes
Clopidogrelum/Acidum acetylsalicylicum

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

Viena tablete satur: 75 mg klopidogrela (hidrogēnsulfāta veidā) un 100 mg acetilsalicilskābes.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī hidrogenētu rīcinellu un laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 x 1 apvalkotā tablete
50 x 1 apvalkotā tablete
84 apvalkotās tabletes
90 x 1 apvalkotā tablete
100 x 1 apvalkotā tablete

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

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

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

Skatīt vietējās prasības par iznīcināšanu.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/619/008 14 apvalkotās tabletes
EU/1/10/619/009 28 apvalkotās tabletes
EU/1/10/619/010 30 x 1 apvalkotā tablete
EU/1/10/619/011 50 x 1 apvalkotā tablete
EU/1/10/619/012 84 apvalkotās tabletes
EU/1/10/619/013 90 x 1 apvalkotā tablete
EU/1/10/619/014 100 x 1 apvalkotā tablete

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

DuoPlavin 75 mg/100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI / 14, 28 vai 84 tabletes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

DuoPlavin 75 mg/100 mg tabletes
Clopidogrelum/Acidum acetylsalicylicum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Sanofi Winthrop Industrie

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

BLISTERI/30x1, 50x1, 90x1 vai 100x1 tabletes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

DuoPlavin 75 mg/100 mg tabletes
Clopidogrelum/Acidum acetylsalicylicum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Sanofi Winthrop Industrie

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

DuoPlavin 75 mg/75 mg apvalkotās tabletes DuoPlavin 75 mg/100 mg apvalkotās tabletes *Clopidogrelum/Acidum acetylsalicylicum*

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

- Saglabāiet 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.
- 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 DuoPlavin un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms DuoPlavin lietošanas
3. Kā lietot DuoPlavin
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt DuoPlavin
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir DuoPlavin un kādam nolūkam to lieto

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

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

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

2. Kas Jums jāzina pirms DuoPlavin lietošanas

Nelietojiet DuoPlavin šādos gadījumos

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

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

DuoPlavin lietošanas laikā

- Jums jāpastāsta savam ārstam
 - ja tiek plānota ķirurģiska (arī stomatoloģiska) operācija;
 - ja Jums ir jebkādas kuņģa vai vēdera sāpes vai kuņģa vai zarnu asiņošana (sarkani vai melni izkārnījumi).
- Jums jāpastāsta savam ārstam nekavējoties, ja Jums rodas medicīnisks stāvoklis, kas zināms kā trombotiska trombocitopēniska purpura jeb TTP un izpaužas ar drudzi un zilumiem zem ādas, kas var rasties kā sarkani punkti kniepadatas gala lielumā ar neizskaidrojamu ārkārtēju nogurumu, apjukumu, ādas vai acu dzeltēšanu (dzelti) vai bez šīm izpausmēm (skatīt 4. punktu).
- Ja Jūs iegriežat sev vai savainojat sevi, var paiet ilgāks laiks līdz apstājas asiņošana. Tas saistīts ar Jūsu zāļu darbību, jo tās novērš asins recekļu veidošanos. Tomēr, ja esat nobažījies par asiņošanu, Jums uzreiz jāsazinās ar savu ārstu (skatīt 4. punktu).
- Jūsu ārsts var nosūtīt Jūs veikt asinsanalīzes.
- Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja Jums rodas simptomi vai pazīmes, kas liecina par zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), kas var izpausties kā gripai līdzīgi simptomi, izsitumi kopā ar drudzi, limfmezglu palielināšanās un noteikta veida leukocītu skaita palielināšanās asinīs (eozinofilija). Citas asinsanalīžu rezultātu novirzes var izpausties kā (bet ne tikai) aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”).

Bērni un pusaudži

Bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam DuoPlavin lietošanai nav paredzēts. Gadījumos, kad acetilsalicilskābi (ASS) saturošas zāles nozīmē 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 DuoPlavin

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

Dažas citas zāles var ietekmēt DuoPlavin lietošanu vai otrādi.

Jums noteikti jāpasaka ārstam, ja Jūs lietojat

- zāles, kas var Jums palielināt asiņošanas risku, piemēram:
 - iekšķīgi lietojamus antikoagulantus, zāles, ko lieto, lai samazinātu asins recekļu veidošanos,
 - ASS vai citu nesteroīdu pretiekaisuma līdzekli, ko parasti izmanto sāpīgu un/vai iekaisīgu muskuļu vai locītavu stāvokļu ārstēšanai,
 - heparīnu vai jebkuras citas injicējamās zāles, ko lieto asins recēšanas mazināšanai,
 - tiklopidīnu vai citus trombocītu salipšanu kavējošus līdzekļus,
 - selektīvos serotonīna atpakaļsaistes inhibitorus (piemēram, bet ne tikai fluoksetīnu vai fluvoksamīnu) – zāles ko parasti lieto depresijas ārstēšanai,
 - rifampicīnu (lieto smagu infekciju ārstēšanai),
- omeprazolu vai esomeprazolu – zāles kuņģa darbības traucējumu ārstēšanai,
- metotreksātu - zāles, ko lieto, lai ārstētu smagu locītavu slimību (reimatoīdo artrītu) vai ādas slimību (psoriāzi),
- acetazolamīdu – zāles, ko lieto, lai ārstētu glaukomu (paaugstinātu intraokulāro spiedienu) vai epilepsiju, vai lai pastiprinātu urīna plūsmu,
- probenecīdu, benzbromaronu vai sulfīnpirazonu – zāles, ko lieto podagras ārstēšanai,
- flukonazolu vai vorikonazolu – zāles, ko lieto sēnīšu infekcijas ārstēšanai,
- efavirenzu vai citas pretretrovīrusu zāles (lieto HIV infekcijas ārstēšanai),
- valproiskābi, valproātu vai karbamazepīnu - zāles dažu epilepsijas veidu ārstēšanai,
- vējbaku vakcīnu, zāles, ko izmanto vējbaku vai jostas rozes profilaksei, 6 nedēļu laikā no DuoPlavin lietošanas, kā arī gadījumā, ja Jums ir aktīva vējbaku vai jostas rozes infekcija (skatīt 2. punktu „Bērni un pusaudži”),
- moklobemīdu – zāles depresijas ārstēšanai,
- repaglinīdu – zāles diabēta ārstēšanai,
- paklitakselu – zāles vēža ārstēšanai,
- nikorandilu – zāles, ko lieto, lai ārstētu ar sirdi saistītas sāpes krūškurvī,
- opioīdus: ārstēšanas ar klopidoģrelu laikā informējiet ārstu pirms Jums tiek nozīmēti jebkādi opioīdi (lieto stipru sāpju ārstēšanai),
- rosuvastatīnu (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai).

Jums jāpārtrauc cita klopidoģrela lietošana, kamēr lietojat DuoPlavin.

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

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet DuoPlavin grūtniecības trešā trimestra laikā.

Šīs zāles labāk nelietot grūtniecības pirmā un otrā trimestra laikā.

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

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

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

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

DuoPlavin neietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

DuoPlavin satur laktozi

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kāda cukura (piemēram, laktozes) nepanesība, pirms lietot šīs zāles konsultējieties ar ārstu.

DuoPlavin satur hidrogenētu rīcinellu

Tā var izraisīt kuņģa darbības traucējumus vai caureju.

3. Kā lietot DuoPlavin

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

Ieteicamā deva ir viena DuoPlavin tablete dienā kopā ar glāzi ūdens, lietojot iekšķīgi ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Jums jālieto zāles vienā un tai pašā laikā katru dienu.

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

Ja esat lietojis DuoPlavin vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot DuoPlavin

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

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

Jūs varat pārbaudīt, kad Jūs pēdējo reizi lietojāt DuoPlavin, 14, 28 un 84 tablešu iepakojumā, izmantojot uz plāksnītes esošo kalendāru.

Ja Jūs pārtraucat lietot DuoPlavin

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas

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

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

Ja Jums DuoPlavin lietošanas laikā rodas ilgstoša asiņošana

Ja esat sev iegriezis vai guvis traumu, līdz asiņošanas apturēšanai var paiet ilgāks laiks. Tas ir saistīts ar Jūsu zāļu iedarbību, jo tās novērš asins recēkļa 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, pārlieka gāzu uzkrāšanās kuņģī vai zarnās, izsitumi, nieze, reibonis, tirpšana un nejutīgums.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):
vertigo, krūšu palielināšanās vīriešiem.

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

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

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

čūlas perforācija, diafragmatiska zarnu slimība (zarnu sašaurināšanās, kas var izraisīt šādus simptomus - vēdera tūska, diskomfortu vēderā, asiņu klātbūtni izkārnījumos), troksnis ausīs, dzirdes zudums, pēkšņa dzīvību apdraudoša alerģiska vai paaugstinātas jutības reakcija ar sāpēm krūškurvī vai vēderā, nieru slimība, zems cukura līmenis asinīs, podagra (sāpīgas, pietūkušas locītavas, ko izraisa urīnskābes kristāli) un pārtikas alerģijas paasinājums, īpaša anēmijas (mazs sarkano asins šūnu skaits) forma (skatīt 2. punktu „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”), tūska. Ja Jums ir kāds no šiem simptomiem, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

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

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt DuoPlavin

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Nelietojiet šīs zāles, ja ievērojat jebkādas redzamas bojājuma pazīmes.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko DuoPlavin satur

DuoPlavin 75 mg/75 mg apvalkotās tabletes

Aktīvās vielas ir klopidoģrels un acetilsalicilskābe (ASS). Katra tablete satur 75 mg klopidoģrela (hidroģēnsulfāta veidā) un 75 mg acetilsalicilskābes.

Citas sastāvdaļas ir:

- tabletes kodols: mannīts (E421), makrogols 6000, mikrokristāliskā celuloze, mazaizvietotā hidroksipropilceluloze, kukurūzas ciete, hidroģenēta rīcinellļa (skatīt 2. punktu „DuoPlavin satur hidroģenētu rīcinellļu”), stearīnskābe, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds;
- tabletes apvalks: laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu „DuoPlavin satur laktozi”), hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), triacetīns (E1518), dzeltenais dzelzs oksīds (E172);
- glazētājviela: karnaubas vasks.

DuoPlavin 75 mg/100 mg apvalkotās tabletes

Aktīvās vielas ir klopidoģrels un acetilsalicilskābe (ASS). Katra tablete satur 75 mg klopidoģrela (hidroģēnsulfāta veidā) un 100 mg acetilsalicilskābes.

Citas sastāvdaļas ir:

- tabletes kodols: mannīts (E421), makrogols 6000, mikrokristāliskā celuloze, mazaizvietotā hidroksipropilceluloze, kukurūzas ciete, hidroģenēta rīcinellļa (skatīt 2. punktu „DuoPlavin satur hidroģenētu rīcinellļu”), stearīnskābe un koloidāls bezūdens silīcija dioksīds;
- tabletes apvalks: laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu „DuoPlavin satur laktozi”), hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), triacetīns (E1518), sarkanais dzelzs oksīds (E172);
- glazētājviela: karnaubas vasks.

DuoPlavin ārējais izskats un iepakojums

DuoPlavin 75 mg/75 mg apvalkotās tabletes

DuoPlavin 75 mg/75 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir ovālas, abpusēji vieģli izliektas, dzeltenas ar iegravētu ”C75” vienā pusē un ”A75” otrā pusē. DuoPlavin pieģjams kartona kastītēs pa

- 14, 28, 30 un 84 tabletēm alumīnija blisteros
- 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 un 100 x 1 tabletei alumīnija dozējamu vienību blisteros.

DuoPlavin 75 mg/100 mg apvalkotās tabletes

DuoPlavin 75 mg/100 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir ovālas, abpusēji vieģli izliektas, gaišsārtas ar iegravētu ”C75” vienā pusē un ”A100” otrā pusē. DuoPlavin pieģjams kartona kastītēs pa

- 14, 28 un 84 tabletēm alumīnija blisteros
- 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 un 100 x 1 tabletei alumīnija dozējamu vienību blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirģū var nebūt pieģjami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francija

Ražotājs:

Sanofi Winthrop Industrie

1, Rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Francija

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

België/Belgique/ Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536 389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <mēnesis GGGG>

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