

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Grepid 75 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópidógreli (sem besílat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 2,47mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Bleikar, kringlóttar, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Síðforvarnarmeðferð við æðastíflu

Klópidógreli er ætlað :

- Fullorðnum sjúklingum með hjartadrep (frá nokkrum dögum og allt að 35 dögum), heilablóðþurrð (frá 7 dögum og allt að 6 mánuðum) eða staðfestan sjúkdóm í útlægum slagæðum.
- Fullorðnum sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni:
 - Brátt kransæðaheilkenni (hvikula hjartaöng eða hjartadrep án Q-takka-myndunar) án - ST-hækkunar, þ.á m. hjá sjúklingum sem gangast undir stoðnetsísetningu eftir kransæðavíkkun, hjá sjúklingum sem einnig fá acetýlsalicýlsýru (ASA).
 - Brátt hjartadrep með ST-hækkun samhliða meðferð með acetýlsalicýlsýru hjá sjúklingum sem eru í lyfjameðferð og uppfylla skilyrði til segaleysandi meðferðar.

Hjá sjúklingum með miðlungsmikla/mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila (transient ischaemic attack, TIA) eða minniháttar heilablóðþurrð (ischemic stroke, IS)

Klópidógreli ásamt acetýlsalicýlsýru er ætlað:

- Fullorðnum sjúklingum með miðlungsmikla/mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila (ABCD² ≥ 4 stig) eða minniháttar heilablóðþurrð (NIHSS² ≤ 3 stig) innan 24 klukkustunda frá því að skammvinnt blóðþurrðarkast í heila eða heilablóðþurrð kom fram.

Fyrirbyggjandi meðferð við æðastíflu og segareki við gáttartíf

Klópidógreli ásamt acetýlsalicýlsýru er ætlað fullorðnum sjúklingum með gáttatíf sem hafa a.m.k. einn áhættuþátt fyrir æðastíflu, geta ekki tekið K-vítamín hemla og eru í lítilli blæðingarhættu til að fyrirbyggja æðastíflu og segarek, þar með talið heilaslag.

Vinsamlegast sjáið kafla 5.1 fyrir frekari upplýsingar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

¹ Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, and Diabetes mellitus diagnosis

² National Institutes of Health Stroke Scale,

Skammtar

- Fullorðnir og aldraðir

Klópídógrei á að gefa í einum daglegum 75 mg skammti.

Sjúklingar með brátt kransæðaheilkenni:

- Hefja skal klópídógrei meðferð með stökum 300 mg eða 600 mg hleðsluskammti hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni án ST-hækkunar (hvikula hjartaöng eða hjartadrep án Q-takka-myndunar). Íhuga má 600 mg hleðsluskammt hjá sjúklingum <75 ára þegar kransæðavíkkun er áætluð (sjá kafla 4.4). Síðan skal halda áfram meðferð með klópídógrei 75 mg einu sinni á dag (með acetylsalicylsýru 75 mg-325 mg á dag). Ráðlagt er að skammtur acetylsalicylsýru sé ekki hærri en 100 mg þar sem hærri skammtar af acetylsalicylsýru tengdust aukinni hættu á blæðingum. Kjör lengd meðferðar hefur ekki verið formlega staðfest. Klínískar rannsóknarniðurstöður styðja allt að 12 mánaða notkun og hámarksávinningur sást eftir 3 mánuði (sjá kafla 5.1).
- Brátt hjartadrep með ST-hækkun: Klópídógrei á að gefa í einum 75 mg skammti á sólarhring ásamt acetylsalicylsýru og með eða án segaleysandi lyfja eftir gjöf 300 mg hleðsluskammts í upphafi meðferðar. Hjá sjúklingum eldri en 75 ára sem eru í lyfjameðferð á ekki að hefja meðferð með hleðsluskammti klópídógreis. Hefja á samsetta meðferð eins fljótt og hægt er eftir að einkenni koma fram og halda meðferð áfram í að minnsta kosti 4 vikur. Kostir samsettrar meðferðar klópídógreis með acetylsalicylsýru lengur en 4 vikur hafa ekki verið rannsakaðir hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1).

Fullorðnir sjúklingar með miðlungsmikla/mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila eða minniháttar heilablóðþurrð:

Fullorðnum sjúklingum með miðlungsmikla/mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila (ABCD2 \geq 4 stig) eða minniháttar heilablóðþurrð (NIHSS \leq 3 stig) á að gefa 300 mg hleðsluskammt af klópídógrei og síðan 75 mg af klópídógrei einu sinni á dag ásamt acetylsalicylsýru (75 mg - 100 mg einu sinni á dag). Hefja á meðferð með klópídógrei og acetylsalicylsýru innan 24 klukkustunda frá tilvikinu og halda meðferð áfram í 21 dag sem síðan er fylgt eftir með stakri blóðflöguhemjandi meðferð.

Gefa á sjúklingum með gáttatif klópídógrei daglega í einum 75 mg skammti. Hefja skal acetylsalicylsýru (ASA) meðferð (75-100 mg á sólarhring) og halda henni áfram samhliða klópídógrei meðferð (sjá kafla 5.1).

Ef gleymist að taka skammt:

- Ef minna en 12 klst. eru liðnar frá því að taka átti lyfið inn samkvæmt venju, á að taka næsta skammt þegar í stað og taka svo næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ef meira en 12 klst. eru liðnar á að taka næsta skammt inn á venjulegum tíma, ekki á að tvöfalda skammtinn.
- Börn

Klópídógrei er ekki ætlað börnum vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á verkun (sjá kafla 5.1).

- Skert nýrnastarfsemi

Reynsla er takmörkuð af notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

- Skert lifrarástarfsemi

Takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarástarfsemi sem hugsanlega hafa blæðingarhneigð (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf

Til inntöku

Má gefa með eða án matar.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 2 eða kafla 6.1.
- Verulega skert lifrarstarfsemi.
- Virk blæðing vegna sjúkdóms t.d. magasárs eða blæðingar innan höfuðkúpu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðingar og blóðsjúkdómar

Vegna hættu á blæðingu og aukaverkunum í blóði meðan á meðferð stendur skal strax íhuga að gera blóðmælingu og/eða önnur viðeigandi próf hvenær sem klínísk einkenni koma fram sem benda til blæðinga (sjá kafla 4.8). Eins og við á, um önnur blóðflöguvirk lyf, skal nota klópídógrei með varúð hjá sjúklingum með blæðingartilhneigingu eftir slyss, skurðaðgerð eða sjúkdóma og hjá sjúklingum á meðferð með acetýlsalicýlsýru, heparíni, glýkóprótein IIb/IIIa hemlum eða bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) þar með talið Cox-2 hemlum eða sérhæfðum serótónín endurupptöku hemlum (SSRI), eða öflugum CYP2C19 virkjum eða öðrum lyfjum tengdum blæðingarhættu, svo sem pentoxifyllíni (sjá kafla 4.5). Fylgjast skal vandlega með öllum merkjum um blæðingar hjá sjúklingum, þ.m.t. duldar blæðingar, sérstaklega á fyrstu vikum meðferðar og/eða eftir aðgerðir innan æða í hjarta eða skurðaðgerðir. Samhliða gjöf klópídógreis og segavarnarlyfja til inntöku er ekki ráðlögð þar sem blæðingar gætu orðið meiri (sjá kafla 4.5).

Stöðva skal meðferð með klópídógrei 7 dögum fyrir skurðaðgerð ef sjúklingur á að gangast undir valkvæða skurðaðgerð og ekki er æskilegt að beita segavörnum tímabundið. Sjúklingar skulu láta lækna og tannlækna vita að þeir taki klópídógrei áður en ákvörðun um aðgerð er tekin og einnig áður en ný lyf eru notuð. Klópídógrei lengir blæðingartíma og skal nota lyfið með varúð hjá sjúklingum sem hafa sár sem hafa tilhneigingu til að blæða (einkum sár í meltingarvegi og augum).

Sjúklingar skulu upplýstir um að það gæti tekið lengri tíma en áður fyrir hvers konar blæðingu að stöðvast þegar þeir taka klópídógrei (eitt sér eða samtímis acetýlsalicýlsýru) og að þeir skuli láta lækni vita verði þeir varir við óvenjulega blæðingu (staðsetningu eða tímalengd).

Ekki er ráðlagt að nota 600 mg hleðsluskammt af klópídógrei hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni án ST-hækkunar og >75 ára vegna aukinnar blæðingarhættu hjá þessum sjúklingum.

Blóðflagnafæðar Sega-blóðflögufæðarpurpuri (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP))

Örsjaldan hefur verið lýst blóðflagnafæðar purpura (TTP) eftir notkun klópídógreis, stundum eftir útsetningu í skamman tíma. Hann einkennist af blóðflagnafæð og blóðleysi vegna blóðlýsu í örfinum æðum (microangiopathic haemolytic anaemia) í tengslum við einkenni frá taugakerfi, truflun á nýrnastarfsemi eða sótthita. TTP er hugsanlega lífshættulegt ástand sem þarfnast tafarlausrar meðferðar þ.á m. plasmatóku (plasmapheresis).

Áunnin dreyrasyki

Greint hefur verið frá áunninni dreyrasyki í kjölfar notkunar klópídógreis. Hafa skal áunna dreyrasyki í huga í tilvikum þar sem um staðfestan, einangraðan, lengdan aPTT (activated partial thromboplastin time) með eða án blæðinga er að ræða. Meðferð sjúklinga með staðfesta áunna dreyrasyki á að vera í umsjá sérfræðinga og hætta skal notkun klópídógreis.

Nýleg heilablóðþurrð

- *Upphaf meðferðar*
 - Hjá sjúklingum með bráða minniháttar heilablóðþurrð eða miðlungsmikla/mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila, skal hefja tveggja lyfja meðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum (klópídógrei og acetýlsalicýlsýru) eigi síðar en 24 klst. frá tilvikinu.

- Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um samband ávinnings og áhættu við tveggja lyfja skammtíameðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum hjá sjúklingum með bráða minniháttar heilablóðþurrð eða miðlungsmikla/mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila, með sögu um innankúpublæðingu (án höfuðáverka).
- Hjá sjúklingum með heilablóðþurrð sem ekki er minniháttar á eingöngu að hefja klópidógrel einlyfjameðferð þegar 7 dagar eru liðnir frá atvikinu.
- *Sjúklingar með heilablóðþurrð sem ekki er minniháttar (NIHSS >4 stig)*
Þar sem upplýsingar vantar er ekki mælt með tveggja lyfja meðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum (sjá kafla 4.1).
- *Nýleg heilablóðþurrð eða miðlungsmikil/mikil hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila hjá sjúklingum þar sem inngríps er þörf eða fyrirhugað*
Engin gögn styðja tveggja lyfja meðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum hvorki hjá sjúklingum sem þarfnast aðgerða eins og brotnáms æðastíflu úr hálsslagæð eða seganáms úr æð né hjá sjúklingum sem ráðgert er að setja á segaeyðandi meðferð eða meðferð með segavarnarlyfjum. Ekki er mælt með tveggja lyfja meðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum í þessum tilfellum.

Sýtókrom P450 2C19 (CYP2C19)

Lyfjaerfðafræði: Hjá sjúklingum með lélegt CYP2C19 umbrot myndast minna af virku umbrotsefni klópidógrels þegar klópidógrel er gefið í ráðlögðum skömmtum sem hefur því minni áhrif á blóðflögustarfsemi (sjá kafla 4.2). Fáanleg eru próf sem gera mögulegt að greina arfgerð sjúklinga með lélegt CYP2C19 umbrot.

Þar sem klópidógrel umbrotnar yfir í virka umbrotsefnið að hluta til fyrir tilstilli CYP2C19, má búast við að notkun lyfja sem hamla virkni þessa ensíms valdi lægri þéttni virks umbrotsefnis klópidógrels. Óvíst er hvort þessi milliverkun hafi klíniska þýðingu. Sem varúðarráðstöfun er því ekki mælt með samhliða notkun öflugra eða í meðallagi öflugra CYP2C19 hemla (sjá lista yfir lyf sem hamla CYP2C19 í kafla 4.5, sjá einnig kafla 5.2).

Búast má við að notkun lyfja sem örva virkni CYP2C19 leiði til aukinnar þéttni virks umbrotsefnis klópidógrels og gæti það aukið blæðingarhættu. Sem varúðarráðstöfun á því að forðast notkun öflugra CYP2C19 virkja (sjá kafla 4.5).

Hvarfefni CYP2C8

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru á samhliðameðferð með klópidógrel og lyfjum sem eru hvarfefni CYP2C8 (sjá kafla 4.5).

Víxlviðbrögð meðal tíenópýridína

Meta skal sjúklinga með tilliti til sögu um ofnæmi fyrir tíenópýridínum (svo sem klópidógrel, ticlopidíni og prasugrel) þar sem greint hefur verið frá víxlviðbrögðum meðal tíenópýridína (sjá kafla 4.8). Tíenópýridín geta valdið allt frá vægum til alvarlegra ofnæmisviðbragða, svo sem útbrotum, ofnæmisbjúg eða blóðfræðilegum víxlviðbrögðum eins og blóðflagnafæð og daufkyrningafæð. Sjúklingar sem hafa einhvern tíma fengið ofnæmisviðbrögð og/eða blóðfræðileg viðbrögð við einu tíenópýridíni eru í aukinni hættu á sömu eða öðrum viðbrögðum við öðru tíenópýridíni. Ráðlagt er að fylgjast með sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir tíenópýridínum með tilliti til ofnæmiseinkenna.

Skert nýrnastarfsemi

Reynsla er takmörkuð af notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Því skal nota klópidógrel með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Reynsla er takmörkuð hjá sjúklingum með miðlungs alvarlega lifrarsjúkdóma sem geta haft blæðingarhneigð. Klópidógrel ætti því að nota með varúð hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2).

Hjálparefni

Grepid inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaþþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásög, sem er mjög sjaldgæft skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyf tengd blæðingarhættu: Hugsanleg samanlögð áhrif valda aukinni blæðingarhættu. Gæta skal varúðar við samhliða gjöf lyfja sem tengd hafa verið blæðingarhættu (sjá kafla 4.4).

Segavarnarlyf til inntöku: Samhliða gjöf klópidógreis og segavarnarlyfja til inntöku er ekki ráðlögð þar sem það getur valdið því að blæðing verði meiri (sjá kafla 4.4). Þó að gjöf klópidógreis, 75 mg/sólarhring, breytti hvorki lyfjahvörfum S-warfarins (CYP2C9 hvarfefni) né INR gildum (international normalised ratio) hjá sjúklingum sem voru á langtíma meðferð með warfarini, þá eykur meðferð með klópidógreli samhliða warfarini hættu á blæðingum, vegna óháðra áhrifa á blóðstorknun.

Glýkóprótein IIb/IIIa hemlar: Klópidógrei skal notað með varúð hjá sjúklingum sem þarfnast samhliða gjafar glýkóprótein IIb/IIIa hemla (sjá kafla 4.4).

Acetýlsalicýlsýra: Acetýlsalicýlsýra breytti ekki hömlun klópidógreis á ADP-virkjaða blóðflagna-samloðun, en klópidógrei jók áhrif acetýlsalicýlsýru á kollagen virkjaða blóðflagnasamloðun. Þó hafði gjöf 500 mg af acetýlsalicýlsýru tvisvar á dag í einn dag, samhliða klópidógreli, ekki marktæk áhrif á lengingu á blæðingartíma virkjaðan af klópidógreli. Milliverkanir lyfhrifa eru mögulegar milli klópidógreis og acetýlsalicýlsýru, sem leiðir til aukinnar hættu á blæðingum. Því skal gæta varúðar við samhliða notkun þeirra (sjá kafla 4.4). Þó hafa klópidógrei og acetýlsalicýlsýra verið gefin samtímis í allt að eitt ár (sjá kafla 5.1).

Heparín: Í klínískri rannsókn á heilbrigðum einstaklingum olli klópidógrei ekki þörf fyrir breytingu á skammti heparíns og breytti ekki áhrifum heparíns á storknun. Gjöf heparíns samhliða klópidógreli hafði engin áhrif á hömlun klópidógreis á blóðflagnasamloðun. Milliverkanir lyfhrifa eru mögulegar milli klópidógreis og heparíns, sem leiðir til aukinnar hættu á blæðingum. Því skal gæta varúðar við samhliða notkun þeirra (sjá kafla 4.4).

Segaleysandi lyf: Öryggi notkunar klópidógreis samhliða segaleysandi lyfjum sem eru eða eru ekki fibrínsértæk og heparinum var metin hjá sjúklingum með brátt hjartadrep. Tíðni klínískt marktækra blæðinga var svipuð og þegar segaleysandi lyf og heparín eru notuð samhliða acetýlsalicýlsýru (sjá kafla 4.8).

NSAID: Í klínískri rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum jók gjöf klópidógreis samhliða naproxeni duldar blæðingar í meltingarvegi. Þar sem rannsóknir á milliverkunum við önnur bólgueyðandi gigtarlyf eru ekki fyrir hendi er enn sem komið er óstaðfest hvort aukin blæðingarhætta í meltingarvegi á við um öll bólgueyðandi gigtarlyf. Af því leiðir að gæta verður varúðar séu bólgueyðandi gigtarlyf, Cox-2 hemlar þar með taldir, og klópidógrei notuð samhliða (sjá kafla 4.4).

Sérhæfdir serótónín endurupptöku hemlar (SSRI): Þar sem SSRI hafa áhrif á virkjun blóðflagna og auka blæðingarhættu, skal gæta varúðar við samhliða gjöf SSRI og klópidógreis.

Önnur samhliða meðferð:

CYP2C19 virkjar

Þar sem klópidógrei er umbrotið í virka umbrotsefnið að hluta til með CYP2C19 má búast við að notkun lyfja sem auka virkni þessa ensíms leiði til aukinnar þéttni virka umbrotsefnis klópidógreis.

Rífampicín er öflugur CYP2C19 virkir sem leiðir til bæði aukinnar þéttni virks umbrotsefnis klópidógreis og blóðflagnahömlunar, sem getur einkum aukið hættu á blæðingu. Sem varúðarráðstöfun á því að forðast samhliðanotkun öflugra CYP2C19 virkja (sjá kafla 4.4).

CYP2C19 hemlar

Þar sem klópidógrei er umbrotið í virka umbrotsefnið að hluta með CYP2C19 má búast við að notkun lyfja sem hamla virkni þessa ensíms leiði til skerts lyfjastyrks af virku niðurbrotsefni klópidógreis. Óvíst er hvort þessi milliverkun hafi klíníska þýðingu. Sem varúðarráðstöfun er því ekki mælt með samhliða notkun öflugra eða í meðallagi öflugra CYP2C19 hemla (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Lyf sem eru öflugir eða meðallagi öflugir hemlar á CYP2C19 eru t.d. omeprazol og esomeprazol, fluvoxamin, fluoxetin, moclobemid, voriconazol, fluconazol, ticlopidin, carbamazepin, og efavirenz

Prótónpumpuheimlar (PPI): Þegar omeprazol var gefið í einum 80 mg skammti daglega, annaðhvort samtímis klópídógreli eða 12 klst. voru á milli þess sem hvort lyf var gefið, minnkaði útsetning fyrir virku umbrotsefni klópídógrels um 45% (eftir hleðsluskammt) og um 40% (eftir viðhaldsskammt). Hömlun á blóðflagnasamloðun tengd þessu varð 39% (eftir hleðsluskammt) og 21% (eftir viðhaldsskammt). Búast má við að esomeprazol milliverki á svipaðan hátt við klópídógreli.

Skýrt hefur verið frá ósamkvæmum upplýsingum um klínískar vísbendingar varðandi þessa lyfjahvarfa/lyfhrifa milliverkun með tilliti til alvarlegra tilvika hjarta- og æðasjúkdóma bæði úr áhorfsrannsóknum (observational studies) og klínískum rannsóknum. Sem varúðarráðstöfun er því ekki mælt með samhliða notkun klópídógrels og omeprazols eða esomeprazols (sjá kafla 4.4).

Útsetning fyrir virku umbrotsefni minnkar ekki jafn mikið við samhliða meðferð með pantoprazoli eða lansoprazoli.

Blóðþéttni virka umbrotsefnisins minnkaði um 20% (eftir hleðsluskammt) og 14% (eftir viðhaldsskammt) við samhliða meðferð með 80 mg af pantoprazoli einu sinni á sólarhring. Þetta minnkaði meðalhömlun á blóðflagnasamloðun um 15% og 11% talið í sömu röð. Niðurstöðurnar benda til þess að nota megi klópídógreli samhliða pantoprazoli.

Engin gögn liggja fyrir um að önnur lyf sem draga úr magasýru svo sem H2-blokkar eða sýrubindandi lyf hafi áhrif á verkun klópídógrels við að hindra blóðflagnasamloðun.

Örvuð andretróveirumeðferð: Mikil hætta er á æðastíflu hjá sjúklingum með HIV sem fá örvaða andretróveirumeðferð.

Sýnt hefur verið fram á verulega minnkun á hömlun blóðflagnasamloðunar hjá sjúklingum með HIV sem fengu andretróveirumeðferð örvaða með ritonaviri eða cobicistati. Þó að klínískt mikilvægi þessara upplýsinga sé óljóst hafa aukaverkanatilkygningar borist vegna sjúklinga með HIV sem fengu andretróveirumeðferð örvaða með ritonaviri, sjúklingarnir höfðu fengið endurtekinn blóðsega eftir að hann hafði gengið til baka eða blóðsega meðan á gjöf hleðsluskammts með klópídógreli stóð. Draga má úr meðal hömlun blóðflagnasamloðunar með samhliða notkun klópídógrels og ritonavirs. Þar af leiðandi er ekki mælt með samhliða notkun klópídógrels og örvaðri andretróveirumeðferð.

Önnur lyf: Margar aðrar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á samhliða gjöf klópídógrels og annarra lyfja til þess að greina hvort það hafi áhrif á lyfhrif eða lyfjahvörf. Þegar klópídógreli var gefið samhliða atenólóli, nífedípíni, eða bæði atenólóli og nífedípíni komu engar klínískt marktækar lyfhrifamilliverkanir í ljós. Ennfremur kom fram að gjöf fenóbarbítals eða estrógens samhliða klópídógreli hafði ekki marktæk áhrif á lyfhrif klópídógrels.

Lyfjahvörf dígoxíns og teófýllíns héldust óbreytt samhliða gjöf klópídógrels. Sýrubindandi lyf drógu ekki úr frásogi klópídógrels.

Upplýsingar úr CAPRIE rannsókninni benda til þess að fenýtóin og tolbútamíð sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9 megi hættulaust gefa samhliða klópídógreli.

Lyf sem eru hvarfefni CYP2C8: Sýnt hefur verið að klópídógreli eykur útsetningu fyrir repaglíníði í heilbrigðum sjálfboðaliðum. Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt að aukning í útsetningu fyrir repaglíníði stafar af því að glúkúróníð-umbrotsefni klópídógrels, hamlar CYP2C8. Gæta skal varúðar við samhliða gjöf klópídógrels og lyfja sem úthreinsast aðallega með efnahvörfum CYP2C8 (t.d. repaglíníð, paclitaxel) vegna hættu á aukinni plasmáþéttni þeirra (sjá kafla 4.4).

Fyrir utan ofangreindar sértækar upplýsingar um lyfjamilliverkanir hafa rannsóknir á milliverkunum með klópídógreli og ýmsum lyfjum, sem algengt er að gefa sjúklingum með segamyndun af völdum æðakölkunarsjúkdóma, ekki verið gerðar. Hins vegar hafa sjúklingar sem tekið hafa þátt í klínískum

rannsóknunum á klópidógreli tekið samhlíða ýmis lyf þ.m.t. þvagræsilyf, beta-blokka, ACE-hemla, kalsíumgangaloka, kólesteróllækkandi lyf, kransæðavíkkandi lyf, sykursýkislyf (þ.m.t. insúlín), flogaveikilyf, og GPIIb/IIIa hemla án marktækra klínískra aukaverkana.

Eins og við á um aðra P2Y12 hemla til inntöku er hugsanlegt að gjöf ópíóíða samhlíða geti seinkað og dregið úr frásogi klópidógrels sennilega vegna hægrar magatæmingar. Klínísk þýðing er ekki þekkt. Íhuga á notkun blóðflöguvirks lyfs á stungulyfsformi hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni sem þurfa morfín eða aðra ópíóíða.

Rosuvastatín: Sýnt hefur verið fram á að klópidógreloclopidogrel auki útsetningu fyrir rosuvastatínis tvöfalt (AUC) og 1,3 falt (C_{max}) hjá sjúklingum eftir gjöf af 300 mg af klópidógreloclopidogrel skammti, og um 1,4 falt (AUC) án áhrifa á C_{max} eftir endurtekna gjöf á 75 mg klópidógreloclopidogrel skammti.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Þar sem engin klínísk gögn um notkun klópidógrels á meðgöngu liggja fyrir er mælt með þeirri varúðarráðstöfun að forðast notkun klópidógrels á meðgöngu.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísi-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort klópidógreloclopidogrel skilst út í brjóstamjólki kvenna. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt að klópidógreloclopidogrel skilst út í móðurmjólk. Sem varúðarráðstöfun á ekki að halda áfram brjóstgjöf meðan á Grepid meðferð stendur.

Frjósemi

Dýrarannsóknir benda ekki til að klópidógreloclopidogrel hafi áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Klópidógreloclopidogrel hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Klópidógreloclopidogrel hefur verið metið m.t.t. öryggis hjá rúmlega 44.000 sjúklingum, sem hafa tekið þátt í klínískum rannsóknum, þ.á m. voru meira en 12.000 sjúklingar meðhöndlaðir í 1 ár eða lengur. Þegar á heildina er litið var klópidógreloclopidogrel 75 mg/dag sambærilegt við acetylsalicylsýru 325 mg/dag í CAPRIE rannsókninni, óháð aldri, kyni og kynþætti. Hér á eftir er fjallað um aukaverkanir sem hafa klíníska þýðingu og komu fram í CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT og ACTIVE-A rannsóknunum. Til viðbótar við aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum, hefur verið greint frá aukaverkanatilkyningum eftir markaðssetningu.

Blæðing er algengasta aukaverkunin sem greint hefur verið frá, hvort sem um er að ræða klínískar rannsóknir eða reynslu eftir markaðssetningu lyfsins, en þá var oftast greint frá blæðingum á fyrsta mánuði meðferðar.

Hjá sjúklingum sem fengu annað hvort klópidógreloclopidogrel eða acetylsalicylsýru í CAPRIE rannsókninni var heildartíðni blæðinga 9,3%. Tíðni alvarlegra tilvika var svipuð fyrir klópidógreloclopidogrel og fyrir acetylsalicylsýru (ASA).

Í CURE rannsókninni varð engin aukning á meiriháttar blæðingum af klópidógreli ásamt acetylsalicylsýru innan 7 daga eftir kransæðahjáveituaðgerð hjá sjúklingum sem hættu á meðferð meira en fimm dögum fyrir skurðaðgerð. Hjá sjúklingum sem voru ennþá á meðferð innan fimm daga

fyrir hjáveituaðgerðina, var tíðni þessara aukaverkana 9,6% fyrir klópídógrei ásamt acetýlsalicýlsýru og 6,3% fyrir lyfleysu ásamt acetýlsalicýlsýru.

Í CLARITY rannsókninni jókst tíðni blæðinga almennt hjá þeim sem fengu klópídógrei ásamt acetýlsalicýlsýru samanborið við þá sem fengu lyfleysu ásamt acetýlsalicýlsýru. Tíðni meiriháttar blæðinga var svipuð hjá hópunum. Tíðni blæðinga var svipuð hjá sjúklingum sem flokkaðir voru í undirhópa og skilgreindir voru samkvæmt einkennum í upphafi og tegund fibrínleysandi meðferðar eða heparínmeðferðar.

Í COMMIT rannsókninni var heildarhlutfall meiriháttar blæðinga sem ekki voru heilablæðingar eða heilablæðinga lágt og svipað í báðum hópunum.

Í ACTIVE-A rannsókninni var tíðni meiriháttar blæðinga hærri hjá þeim sem fengu klópídógrei ásamt acetýlsalicýlsýru (6,7%) en hjá þeim sem fengu lyfleysu ásamt acetýlsalicýlsýru (4,3%). Hjá báðum hópunum voru upptök meiriháttar blæðinga aðallega utan höfuðkúpu (5,3% hjá þeim sem fengu klópídógrei ásamt acetýlsalicýlsýru; 3,5% hjá þeim sem fengu lyfleysu ásamt acetýlsalicýlsýru), flestar frá meltingarvegi (3,5% samanborið við 1,8%). Blæðingartíðni innan höfuðkúpu var hærri hjá þeim sem fengu klópídógrei ásamt acetýlsalicýlsýru (1,4%) samanborið við þá sem fengu lyfleysu ásamt acetýlsalicýlsýru (0,8%). Enginn tölfraðilega marktækur munur var á tíðni banvænnablæðinga (1,1% hjá þeim sem fengu klópídógrei ásamt acetýlsalicýlsýru og 0,7% hjá þeim sem fengu lyfleysu ásamt acetýlsalicýlsýru) og heilablæðingar (0,8% og 0,6%) hjá hópunum.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem komu annað hvort fram í klínískum rannsóknum eða greint var frá með aukaverkanatilkynningum, eru taldar upp í töflunni hér fyrir neðan. Tíðni þeirra er skilgreind með eftirfarandi flokkun: Algengar ($\geq 1/100$ til $<1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $<1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $<1/1.000$);, Koma örsjaldan fyrir ($<1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir , tíðni ekki þekkt*
Blóð og eitlar		Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, eósínfíklafjöld	Hlutleysi-kyrningafæð þ.m.t. veruleg hlutleysis-kyrningafæð	Sega-blóðflögufæðarpurpuri (TTP) (sjá kafla 4.4), vanmyndunarblóðleysi, blóðfrumnafæð, kyrningahrap, áunnin dreyrasyki A, alvarleg blóðflagnafæð, kyrningafæð, blóðleysi
Hjarta				Kounis-heilkenni (æðakrampa ofnæmis hjartaöng/ ofnæmis hjartadrep) í tengslum við ofnæmisviðbrögð vegna klópidógreis*
Ónæmiskerfi				Sermissótt, bráðafnæmislík viðbrögð, kross-ofnæmi meðal tíenópýridína (svo sem ticlopidin, prasugrel) (sjá kafla 4.4)*, insúlín mótefna-heilkenni (insulin autoimmune syndrome) sem getur valdið verulegri blóðsykurslækkun, einkum hjá sjúklingum með HLA DRA4 undirflokk (algengara hjá Japönnum)*
Geðræn vandamál				Ofskynjanir, rugl
Taugakerfi		Blæðingar innan höfuðkúpu (sem í sumum tilvikum leiddi til dauða), höfuðverkur, náladofi, sundl		Bragðtruflun, bragðleysi
Augu		Augnblæðingar (í tárú, augum, sjónu)		
Eyru og völundarhús			Svimi	
Æðar	Margúll			Alvarlegar blæðingar, blæðingar frá sárum eftir skurðaðgerð, æðabólga, lágur blóðþrýstingur

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir , tíðni ekki þekkt*
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Blóðnasir			Blæðingar í öndunarvegi (blóðhósti, lungnablæðingar), berkjukrampi, millivefslungnabólga, eósínófil lungnabólga
Meltingarfæri	Blæðingar í meltingarfærum, niðurgangur, kviðverkir, meltingartruflanir	Maga- og skeifugarnarsár, magabólga, uppköst, ógleði, hægðatregða, uppþemba	Blæðingar aftan skínu	Blæðing í meltingarfærum og blæðingar aftan skínu (sem í sumum tilvikum leiddi til dauða), brisbólga, ristilbólga (þar með talið sáraristilbólga og eitilfrumuristilbólga), munnbólga
Lifur og gall				Bráð lifrabilun, lifrabólga, óeðlileg lifrarpróf
Húð og undirhúð	Mar	Útbrot, kláði, húðblæðingar (purpuri)		Blöðruhúðbólga (eiturnardrep los húðþekju, Stevens Johnson heilkenni, regnbogaróði), bráð, dreifð húðútbrot með vilsublöðrum, ofsabjúgur, lyfjaofnæmi, útbrot af völdum lyfja með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni), roðapotaútbrot eða skinnflagningsútbrot, ofsakláði, exem, flatskæningur (lichen planus)
Æxlunarfæri og brjóst			Brjóstastækkun hjá körlum	
Stoðkerfi og bandvefur				Blæðingar í stoðkerfi (blæðingar í liði), liðbólga, liðverkir, vöðvaverkir.
Nýru og þvagfæri		Blóðmiga		Nýrnaþroðrabólga, hækkað kreatínín í blóði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Blæðing á stungustað			Hiti

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir , tíðni ekki þekkt*
Rannsóknaniðurstöður		Lengdur blæðingartími, fækkun hlutleysis-kyrninga og fækkun blóðflagna		

* Upplýsingar tengdar klópidógreli þar sem tíðni er ekki þekkt.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ofskömmun klópidógrels getur leitt til lengingar á blæðingartíma og þeirra afleiðinga sem slíkt hefur á blæðingar. Íhuga skal viðeigandi meðferð ef blæðingar eiga sér stað.

Ekkert mótefni gegn lyfjafræðilegri verkun klópidógrels hefur fundist. Ef þörf er á tafarlausri leiðréttingu á lengdum blæðingartíma getur gjöf blóðflagna unnið gegn áhrifum klópidógrels.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf, sem hindra samloðun blóðflagna, önnur en heparín, ATC flokkur: B01AC04.

Verkunarháttur

Klópidógrell er forlyf, en eitt umbrotsefna þess er hemill á blóðflagnasamloðun. Klópidógrell þarf að umbrotna fyrir tilstilli CYP450 ensíma svo virka umbrotsefnið sem hindrar blóðflagnasamloðun myndist. Virkt umbrotsefni klópidógrels hindrar sértækt bindingu adenósínífosfats (ADP) við P2Y₁₂ viðtakann á blóðflögum og þar með ADP miðlaðri virkjun á glýkóprótein GPIIb/IIIa fléttunni og hamlar þannig blóðflagnasamloðun. Vegna óafturkræfrar bindingar endist verkunin á þær blóðflögur sem verða fyrir áhrifunum, það sem eftir er af líftíma þeirra (u.þ.b. 7-10 sólarhringa) og eðlileg starfsemi blóðflagna endurheimtist með þeim hraða sem það tekur blóðflögurnar að endurnýjast. Einnig verður hömlun á samloðun blóðflagna af völdum annarra örva en ADP vegna hindrunar á mögnun virkjunar blóðflagna sem verður vegna losunar ADP.

Þar sem virka umbrotsefnið myndast fyrir tilstilli CYP450 ensíma, sem sum eru breytileg eða verða fyrir hömlun af völdum annarra lyfja, munu ekki allir sjúklingar fá nægilega hömlun á samloðun blóðflagna.

Lyfhrif

Endurteknir skammtar, 75 mg daglega, náðu fram talsverðri hömlun á ADP virkjaðri blóðflagnasamloðun frá fyrsta degi; þessi áhrif jukust jafnt og þétt þar til jafnvægi var náð á þriðja til sjöunda degi. Í jafnvægi var hömlunin með 75 mg daglegum skammti að meðaltali á milli 40% og 60%. Blóðflagnasamloðun og blæðingartími komust smám saman aftur í upphaflegt horf, yfirleitt innan fimm daga eftir að meðferð var hætt.

Verkun og öryggi

Öryggi og virkni klópidógreis hafa verið metin í 7 tvíblindum rannsóknum með meira en 100.000 sjúklingum: Í CAPRIE rannsókninni þar sem klópidógrei var borið saman við acetýlsalicýlsýru og í CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT og ACTIVE-A rannsóknum þar sem klópidógrei var borið saman við lyfleysu, en bæði lyfin voru gefin samhliða acetýlsalicýlsýru og annarri hefðbundinni meðferð.

Nýlegt hjartadrep (MI), nýlegt heilablóðfall (stroke) eða staðfestur sjúkdómur í útlægum slagæðum

CAPRIE rannsóknin tók til 19.185 sjúklinga sem höfðu æðakölkunarsjúkdóm sem gerði vart við sig með nýlegu hjartadrep (<35 dagar), nýlegri heilablóðþurrð (á milli 7 daga og 6 mánaða) eða staðfestum sjúkdómi í útlægum slagæðum (PAD). Sjúklingarnir voru af handahófi settir á klópidógrei 75 mg/dag eða acetýlsalicýlsýru 325 mg/dag og var þeim fylgt eftir í 1 til 3 ár. Í undirhópi sjúklinga með hjartadrep fengu flestir sjúklinganna acetýlsalicýlsýru fyrstu dagana eftir brátt hjartadrep.

Klópidógrei lækkaði marktækt tíðni nýrra áfalla vegna blóðþurrðar (samsettur endapunktur var hjartadrep, heilablóðþurrð og dauði af völdum æðasjúkdóma) í samanburði við acetýlsalicýlsýru. Í greiningu samkvæmt meðferðaráætlun (intention to treat) komu fram 939 áföll hjá klópidógrei hópnum og 1.020 áföll hjá þeim sem fengu acetýlsalicýlsýru (minnkun á hlutfallslegri áhættu (RRR) um 8,7% [95% CI: 0,2 til 16,4]; $p=0,045$) sem samsvarar, 10 [CI: 0 til 20] fleiri sjúklingar þar sem komið er í veg fyrir nýtt blóðþurrðar áfall fyrir hverja 1.000 sjúklinga sem meðhöndlaðir eru í 2 ár. Greining á heildardánartíðni, sem síðari endapunkti sýndi ekki marktækan mun á milli klópidógreis (5,8%) og acetýlsalicýlsýru (6,0%).

Við greiningu undirhóps með því að skilgreina sjúkdómsástand (hjartadrep, heilablóðþurrð og sjúkdómur í útlægum slagæðum) virtist ávinningurinn vera mestur (marktækur munur næst við $p=0,003$) hjá sjúklingum sem tóku þátt vegna sjúkdóma í útlægum slagæðum (sérstaklega þeim sem einnig höfðu sögu um hjartadrep) (minnkun á hlutfallslegri áhættu = 23,7%; CI: 8,9 til 36,2) og minni (ómarktækt borið saman við acetýlsalicýlsýru) hjá sjúklingum sem fengu heilaáföll (minnkun á hlutfallslegri áhættu = 7,3%; CI: - 5,7 til 18,7 [$p=0,258$]). Hjá sjúklingum sem þátt tóku í rannsókninni eingöngu vegna nýlegs hjartadreps var klópidógrei tölulega lakara, en þó var ekki marktækur munur miðað við acetýlsalicýlsýru (minnkun á hlutfallslegri áhættu = -4,0%; CI: -22,5 til 11,7 [$p=0,639$]). Að auki benti greining á undirhópi eftir aldri til þess að ávinningur klópidógreis hjá sjúklingum yfir 75 ára aldri væri minni en fram kom hjá sjúklingum ≤ 75 ára aldri.

Þar sem CAPRIE rannsóknin var ekki gerð til þess að meta árangur innan einstakra undirhópa, er ekki ljóst hvort munur á minnkun hlutfallslegrar áhættu þar er raunverulegur eða afleiðing tilviljana.
Brátt kransæðaheilkenni

CURE rannsóknin tók til 12.562 sjúklinga sem höfðu brátt kransæðaheilkenni án ST-hækkunar (hvikul hjartaöng eða hjartadrep án Q-takka-myndunar) og höfðu fengið brjóstverki eða einkenni sem einkenna blóðþurrð innan 24 klst. Sjúklingar þurftu að vera með annaðhvort breytingar á hjartalínuriti sem samræmdust nýrri blóðþurrð eða hækkuð hjartaensím eða trópónín I eða T sem voru a.m.k. tvisvar sinnum hærri en eðlileg efri mörk. Sjúklingar fengu handahófskennt klópidógrei (300 mg hleðsluskammt fylgt eftir með 75 mg/dag, $N=6.259$) eða lyfleysu ($N=6.303$), bæði gefin samtímis acetýlsalicýlsýru (75-325 mg einu sinni á dag) og aðra hefðbundna meðferð. Sjúklingar voru meðhöndlaðir í allt að eitt ár. Í CURE fengu 823 (6,6%) sjúklingar samhliða meðferð með GPIIb/IIIa viðtakahemli. Yfir 90% sjúklinga fengu heparín og hlutfallsleg blæðingartíðni klópidógreis og lyfleysu breyttist ekki marktækt við samhliða heparínmeðferð.

Fjöldi sjúklinga sem fengu fyrsta endapunkt [dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep eða heilablóðfall] var 582 (9,3%) í klópidógrei meðferðarhópnum og 719 (11,4%) í lyfleysuhópnum, 20% hlutfallsleg áhættulækkun (95% CI 10%-28%; $p=0,00009$) fyrir klópidógrei meðhöndlaða hópinn (17% hlutfallsleg áhættulækkun hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með varúð, 29% þegar þeir gengust undir kransæðavíkkun (PTCA) með eða án stoðnetsgræðslu og 10% þegar þeir gengust undir

kransæðarhjáveituaðgerð (CABG)). Komið var í veg fyrir ný hjarta- og æðakerfisáfall (fyrsta endapunktur) með hlutfallslegri áhættulækkun upp á 22% (CI: 8,6, 33,4), 32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) og 14% (CI: -31,6, 44,2), yfir 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 og 9-12 mánaða rannsóknartímabil, í þessari röð. Lengra meðferðartímabil en 3 mánuðir jók ekki enn frekar ávinning klópidógræls + acetýlsalicýlsýruhópsins, en hættan á blæðingum var enn til staðar (sjá kafla 4.4).

Notkun klópidógræls í CURE rannsókninni fylgdi minni þörf fyrir segaleysandi meðferð (RRR = 43,3%; CI: 24,3%, 57,5%) og GPIIb/IIIa hemla (RRR = 18,2%; CI: 6,5%, 28,3%).

Fjöldi sjúklinga sem fengu samsetta endapunktinn (dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep, heilablóðfall eða endurtekna blóðþurrð) var 1.035 (16,5%) í klópidógræll meðferðarhópnum og 1.187 (18,8%) í lyfleysuhópnum, 14% hlutfallsleg áhættulækkun (95% CI af 6%-21%; $p=0,0005$) fyrir klópidógræll meðhöndlaða hópinn. Þessi ávinningur fólst aðallega í tölfræðilega marktækri lækkun á tíðni hjartadreps [287 (4,6%) í klópidógræll meðhöndlaða hópnum og 363 (5,8%) í hópnum sem meðhöndlaður var með lyfleysu]. Það voru engin sjáanleg áhrif á tíðni endurinnlagnar á sjúkrahús vegna hvikullar hjartaangar.

Niðurstöðurnar sem fengust úr þýði með mismunandi einkenni (t.d. hvikula hjartaöng eða hjartadrep án Q-takka-myndunar, lág til há áhættugildi, sykursýki, þörf fyrir æðaaðgerð, aldur, kyn, o.s.frv.) voru í samræmi við niðurstöður frumgreininga. Sérstaklega er vert að benda á að í *post-hoc* greiningu á 2.172 sjúklingum (17% af heildar CURE þýðinu), sem gengust undir stoðnetsísetningu (Stent-CURE), leiddu gögnin í ljós að klópidógræll, samanborið við lyfleysu, sýndi marktæka minnkun á hlutfallslegri áhættu um 26,2% klópidógræll í hag fyrir samsetta endapunktinn (co-primary endpoint - dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep, heilablóðfall) og einnig marktæka minnkun á hlutfallslegri áhættu um 23,9% fyrir annan samsetta endapunktinn (second co-primary endpoint - dauðsfall vegna hjarta- og æðakerfis, hjartadrep, heilablóðfall eða endurtekna blóðþurrð). Auk þess sem mat á öryggi klópidógræls hjá þessum undirhópi sjúklinga gaf niðurstöður í samræmi við heildarniðurstöður rannsóknarinnar.

Ávinningurinn sem sást með klópidógræli var óháður öðrum bráðum og langtíma hjarta- og æðakerfis meðferðum (svo sem heparíni/heparíni með lágum sameindarþunga, GPIIb/IIIa hemlum, fitulækkandi lyfjum, beta-blokkum og ACE-hemlum). Virkni klópidógræls sást óháð skammti acetýlsalicýlsýru (75-325 mg einu sinni á sólarhring).

Öryggi og virkni klópidógræls hafa verið metin með tveimur slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með brátt hjartadrep með ST-hækkun: CLARITY og COMMIT.

CLARITY rannsóknin náði til 3.491 sjúklinga, sem ráðgert var að setja í segaleysandi lyfjameðferð innan 12 klst. eftir að brátt hjartadrep með ST-hækkun kom fram. Sjúklingarnir fengu annað hvort klópidógræll (300 mg hleðsluskammt og síðan 75 mg á sólarhring, $n=1752$) eða lyfleysu ($n=1739$), hvoru tveggja samhliða acetýlsalicýlsýru (150 til 325 mg hleðsluskammt og síðan 75 til 162 mg á sólarhring), segaleysandi lyfi og heparíni þegar það átti við. Fylgst var með sjúklingunum í 30 daga. Fyrsti endapunktur var þegar slagæðastífla kom fram á æðamynd fyrir útskrift eða dauði eða endurtekið hjartadrep fyrir kransæðamyndatöku. Fyrsti endapunktur hjá sjúklingum sem fóru ekki í æðamyndatöku, var dauði eða endurtekið hjartadrep innan 8 daga eða áður en sjúklingur útskrifaðist af sjúkrahúsi. 19,7% sjúklingaþýðisins voru konur og 29,9% sjúklinganna voru ≥ 65 ára. Alls fengu 99,7% sjúklinganna meðferð með segaleysandi lyfjum (68,7% fibrín sértæk, 31,1% fibrín ósértæk), 89,5% heparín, 78,7% beta-blokka, 54,7% ACE hemla og 63% statín.

Fimmtán hundruðustu (15,0%) sjúklinganna í klópidógræll hópnum og 21,7% í lyfleysuhópnum náðu fyrsta endapunkti, sem gefur til kynna 6,7% heildarfækkun og 36% minni líkur klópidógræli í vil (95% CI: 24-47%; $p<0,001$) aðallega tengt fækkun stífla í slagæðum. Þessi jákvæðu áhrif voru þau sömu innan allra fyrirfram skilgreindra undirflokka sjúklinga án tillits til aldurs eða kyns, staðsetningu hjartadreps og tegund segaleysandi lyfs eða heparíns sem notað var.

COMMIT rannsóknin, sem hönnuð var í 2x2 þáttasnið (factorial design) náði til 45.852 sjúklinga sem komu innan 24 klst. frá því einkenni um hjartadrep komu fram og hjartarafrit staðfesti óeðlilega starfsemi (t.d. ST-hækkun, ST-lækkun eða vinstra greinrof). Sjúklingum var gefið klópídógrél (75 mg/sólarhring, n=22.961) eða lyfleysa (n=22.891), samhliða acetylsalicýlsýru (162 mg/sólarhring) í 28 daga eða þar til þeir voru útskrifaðir af sjúkrahúsi.

Samsettir endapunktur voru dauði af hvaða orsök sem er og endurtekið hjartadrep, heilablóðfall eða dauði. 27,8% sjúklingaþýðisins voru konur, 58,4% sjúklinga voru ≥ 60 ára (26% ≥ 70 ára) og 54,5% sjúklinga fengu meðferð með fibrínleysa.

Klópídógrél lækkaði marktækt hlutfallslega áhættu á dauða af hvaða völdum sem er um 7% ($p=0,029$) og hlutfallslega áhættuna á endurteknu hjartadrepi, heilablóðfalli eða dauða um 9% ($p=0,002$), sem gefur til kynna raunminnkun um 0,5% og 0,9% talið í sömu röð. Þessi jákvæðu áhrif voru þau sömu án tillits til aldurs, kyns eða meðferðar með eða án fibrínleysandi lyfjum og kom fram innan 24 klst.

Meðferð með minna öflugum (de-escalated) P2Y₁₂ hemli við bráðu kransæðaheilkenni

Skipti úr öflugri P2Y₁₂ viðtakahemli í klópídógrél ásamt aspiríni eftir bráðafasa bráðs kransæðaheilkennis voru metin í tveimur slembuðum rannsóknum styrktum af rannsakanda – TOPIC og TROPICAL-ACS – ásamt klínískum niðurstöðum.

Klínískur ávinningur sem kom fram í lykiloransóknum með ticagrelor og prasugrelí sem eru öflugri P2Y₁₂ hemlar tengist marktækri lækkun endurtekinna blóðþurrðartilvika (þ.m.t. bráðum og meðalbráðum blóðtappa í æðastoðneti, hjartadrepi og bráðum enduræðunaraðgerðum). Enda þótt samræmi væri á ávinningi varðandi blóðþurrð allt fyrsta árið varð frekari minnkun endurtekinna blóðþurrðartilvika eftir brátt kransæðaheilkenni fyrstu dagana eftir að meðferð hófst. Aftur á móti sýndu eftirgreiningar tölfræðilega marktæka aukningu á blæðingarhættu með öflugri P2Y₁₂ hemlunum aðallega í viðhaldsfasanum fyrstu mánuðina eftir brátt kransæðaheilkenni. TOPIC og TROPICAL-ACS rannsóknirnar voru gerðar til þess að kanna hvernig mætti draga úr blæðingu ásamt því að viðhalda verkun.

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

Þessi slembaða, opna rannsókn sem tók til sjúklinga með brátt kransæðaheilkenni sem þurfa að gangast undir kransæðavíkkun. Sjúklingar sem fengu aspirín og öflugri P2Y₁₂ hemla og voru án aukaverkana eftir einn mánuð voru látnir skipta yfir í fasta skammtasamsetningu af aspiríni ásamt klópídógreli (de-escalated) DAPT (dual antiplatelet therapy) eða halda áfram fyrri lyfjameðferð (óbreytt DAPT).

Greining var gerð hjá alls 645 af 646 sjúklingum með hjartadrep með ST-hækkun (STEMI) eða hjartadrep án ST-hækkunar (NSTEMI) eða hvikula hjartaöng ((de-escalated) DAPT (n=322); óbreytt DAPT (n=323)). Eftirfylgni var með 316 sjúklingum í eitt ár (98,1%) hjá (de-escalated) DAPT hópnum og 318 sjúklingum (98,5%) sem fengu óbreytt DAPT. Miðgildi eftirfylgni fyrir báða hópana var 359 dagar. Eiginleikar hópanna tveggja sem voru rannsakaðir voru svipaðir.

Aðalniðurstöður voru dauðsföll af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, slag, bráð enduræðunaraðgerð og BARC (Bleeding Academic Research Consortium) blæðing ≥ 2 einu ári eftir brátt kransæðaheilkenni sem komu fram hjá 43 sjúklingum (13,4%) hjá (de-escalated) DAPT hópnum og hjá 85 sjúklingum (26,3%) sem fengu óbreytt DAPT ($p<0,01$). Þessi tölfræðilega marktæki munur var aðallega vegna færri blæðingartilvika, ekki var greint frá mun á blóðþurrðarendapunktum ($p=0,36$) en BARC ≥ 2 blæðing kom sjaldnar fram hjá (de-escalated) DAPT hópnum (4,0%) á móti 14,9% hjá þeim sem fengu óbreytt DAPT ($p<0,01$). Blæðingartilvik skilgreind sem öll BARC komu fram hjá 30 sjúklingum (9,3%) hjá (de-escalated) DAPT hópnum og hjá 76 sjúklingum (23,5%) sem fengu óbreytt DAPT ($p<0,01$).

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

Þessi slembaða, opna rannsókn tók til 2.610 sjúklinga jákvæðra m.t.t. lífmerkja (biomarkers) bráðs kransæðaheilkenniss eftir vel heppnaða kransæðavíkkun. Sjúklingum var slembiraðað og fengu annaðhvort prasugrel 5 eða 10 mg/sólarhring (daga 0-14) (n=1.306) eða prasugrel 5 eða 10 mg/sólarhring (daga 0-7) og fengu síðan minna öfluga hemilinn klópídógrei 75 mg/sólarhring (daga 8-14) (n=1.304) ásamt acetýlsalicýlsýru (<100 mg/sólarhring). Á fjórtánda degi var gert próf á starfsemi blóðflagna. Þeir sjúklingar sem fengu eingöngu prasugrel héldu áfram á prasugreli í 11,5 mánuði.

Sjúklingar sem fengu minna öflugan hemil gengust undir prófun á hávirkni blóðflögum (high on-treatment platelet reactivity. HPR). Ef HPR var ≥ 46 einingar voru sjúklingar aftur látnir fá prasugrel 5 eða 10 mg/sólarhring í 11,5 mánuði; ef HPR var <46 einingar héldu sjúklingar áfram að fá klópídógrei 75 mg/sólarhring í 11,5 mánuði. Í hópnum sem fékk minna öflugan hemil og fylgst var með voru því sjúklingar annaðhvort á prasugreli (40%) eða klópídógreli (60%). Allir sjúklingarnir héldu áfram að fá aspirín og var fylgt eftir í eitt ár.

Aðalendapunktinum (sameinuð tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadreps, slags og BARC blæðinga stig ≥ 2 eftir 12 mánuði) var náð og sýndi að áhrifin voru ekki lakari. Tilvik komu fram hjá 95 sjúklingum (7%) í hópnum sem fékk minna öflugan hemil og 118 sjúklingum (9%) í viðmiðunarhópnum (p ekki lakara=0,0004). Hjá þeim sem fengu minna öflugan hemil varð ekki aukning á sameinaðri hættu á blóðþurrðartilvikum (2,5% hjá þeim sem fengu minna öflugan hemil á móti 3,2% í viðmiðunarhópnum; p ekki lakara =0,0115) og ekki heldur varðandi lykilaukaendapunkturinn fyrir BARC blæðingu ≥ 2 ((5%) hjá þeim sem fengu minna öflugan hemil á móti 6% hjá viðmiðunarhópnum (p=0,23)). Heildartíðni allra blæðingartilvika (BARC flokkur 1 til 5) var 9% (114 tilvik) hjá hópnum sem fékk minna öflugan hemil á móti 11% (137 tilvik) í viðmiðunarhópnum (p=0,14).

DAPT við bráðri minniháttar heilablóðþurrð eða miðlungsmikilli/mikilli hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila

DAPT ásamt klópídógreli og acetýlsalicýlsýru sem fyrirbyggjandi meðferð við heilaslagi í kjölfarið á bráðri minniháttar heilablóðþurrð eða miðlungsmikilli/mikilli hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila hefur verið metin í tveimur slembuðum rannsóknum styrktum af rannsakanda – CHANCE og POINT – ásamt klínískum niðurstöðum um öryggi og verkun.

CHANCE (*Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events*)

Þessi slembaða, tvíblinda, fjölsetra klíníska samanburðarrannsókn með lyfleysu tók til 5.170 kínverskra sjúklinga með brátt skammvinnu blóðþurrðarkast í heila (ABCD2 ≥ 4 stig) eða brátt minniháttar heilaslag (NIHSS ≤ 3 stig). Sjúklingar í báðum hópum fengu acetýlsalicýlsýru opið (open-label) á degi 1 (þar sem skammtar voru á bilinu 75 til 300 mg samkvæmt ákvörðun læknis sem sá um meðferðina). Sjúklingum sem var slembiraðað í klópídógrei–acetýlsalicýlsýru hópnum fengu 300 mg hleðsluskammt af klópídógreli á degi 1, fylgt eftir með 75 mg skammti af klópídógreli á dag á degi 2 til 90 og 75 mg skammt af acetýlsalicýlsýru á dag á degi 2 til 21. Sjúklingum sem var slembiraðað í acetýlsalicýlsýru hópnum fengu lyfleysuútgáfu af klópídógreli á degi 1 til 90 og 75 mg skammt af acetýlsalicýlsýru á dag á degi 2 til 90.

Meginniðurstaða verkunar voru öll ný tilfelli heilaslags (blóðþurrðar- og blæðingaslag) fyrstu 90 dagana eftir bráða minniháttar heilablóðþurrð eða mikla hættu á skammvinnu blóðþurrðarkasti í heila. Þetta kom fyrir hjá 212 sjúklingum (8,2%) í klópídógrei–acetýlsalicýlsýru hópnum samanborið við 303 sjúklinga (11,7%) í hópnum sem fékk acetýlsalicýlsýru (áhættuhlutfall, 0,68; 95% öryggisbil [CI], 0,57 til 0,81; P<0,001). Heilablóðþurrð kom fram hjá 204 sjúklingum (7,9%) í klópídógrei–acetýlsalicýlsýru hópnum samanborið við 295 (11,4%) í hópnum sem fékk acetýlsalicýlsýru (áhættuhlutfall, 0,67; 95% öryggisbil, 0,56 til 0,81; P<0,001). Blæðingaslag kom fram hjá 8 sjúklingum í hvorum rannsóknarhóp fyrir sig (0,3% í hvorum hópi). Miðlungsmikil til alvarleg blæðing kom fram hjá sjö sjúklingum (0,3%) í klópídógrei–acetýlsalicýlsýru hópnum og hjá átta (0,3%) í hópnum sem fékk acetýlsalicýlsýru (P = 0,73). Tíðni allra blæðinga var 2,3% í klópídógrei–acetýlsalicýlsýru hópnum samanborið við 1,6% í hópnum sem fékk acetýlsalicýlsýru (áhættuhlutfall, 1,41; 95% öryggisbil, 0,95 til 2,10; P = 0,09).

POINT (Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke)

Þessi slembaða, tvíblinda, fjölsetra klíniska samanburðarrannsókn með lyfleysu tók til 4.881 alþjóðlegs sjúklings með brátt skammvinnt blóðþurrðarkast í heila (ABCD2 \geq 4 stig) eða minniháttar heilaslag (NIHSS \leq 3 stig). Allir sjúklingar í báðum hópum fengu acetýlsalicýlsýru opið á degi 1 til 90 (50-325 mg samkvæmt ákvörðun læknis sem sá um meðferðina). Sjúklingum sem var slembiraðað í klópídógrei hópinn fengu 600 mg hleðsluskammt af klópídógrei á degi 1, fylgt eftir með 75 mg skammti af klópídógrei á dag á degi 2 til 90. Sjúklingum sem var slembiraðað í lyfleysuhópin fengu lyfleysuútgáfu af klópídógrei á degi 1 til 90.

Meginniðurstaða verkunar voru samsettir þættir alvarlegra blóðþurrðartilvika (heilablóðþurrð, hjartadrep eða dauðsfall vegna æðablóðþurrðar) á degi 90. Þetta kom fram hjá 121 sjúklingi (5,0%) sem fengu klópídógrei ásamt acetýlsalicýlsýru samanborið við 160 sjúklinga (6,5%) sem fengu eingöngu acetýlsalicýlsýru (áhættuhlutfall, 0,75; 95% öryggisbil, 0,59 til 0,95; P = 0,02). Aukaniðurstaða með tilliti til heilablóðþurrðar kom fram hjá 112 sjúklingum (4,6%) sem fengu klópídógrei ásamt acetýlsalicýlsýru samanborið við 155 sjúklinga (6,3%) sem fengu acetýlsalicýlsýru eingöngu (áhættuhlutfall, 0,72; 95% öryggisbil, 0,56 til 0,92; P = 0,01). Meginniðurstaða varðandi öryggi vegna alvarlegrar blæðingar kom fram hjá 23 af 2.432 sjúklingum (0,9%) sem fengu klópídógrei ásamt acetýlsalicýlsýru og hjá 10 af 2.449 sjúklingum (0,4%) sem fengu eingöngu acetýlsalicýlsýru (áhættuhlutfall, 2,32; 95% öryggisbil, 1,10 til 4,87; P = 0,02). Væg blæðing kom fram hjá 40 sjúklingum (1,6%) sem fengu klópídógrei ásamt acetýlsalicýlsýru og hjá 13 (0,5%) sem fengu eingöngu acetýlsalicýlsýru (áhættuhlutfall, 3,12; 95% öryggisbil, 1,67 til 5,83; P < 0,001).

CHANCE og POINT greining með tilliti til tíma

Enginn ávinningur með tilliti til verkunar var af því að halda DAPT áfram lengur en 21 dag. Greining með tilliti til tíma var gerð á dreifingu alvarlegra blóðþurrðartilvika og alvarlegra blæðinga samkvæmt úthlutaðri meðferð til að kanna skammtímanotkun DAPT.

Tafla 1- Dreifing alvarlegra blóðþurrðartilvika og alvarlegra blæðinga með tilliti til tíma samkvæmt úthlutaðri meðferð í CHANCE og POINT

Niðurstöður úr CHANCE og POINT	Úthlutað meðferð	Fjöldi tilvika			
		Samtals	Vika 1	Vika 2	Vika 3
Alvarleg blóðþurrðartilvik	acetýlsalicýlsýra (n=5.035)	458	330	36	21
	klópídrógel+ acetýlsalicýlsýra (n=5.016)	328	217	30	14
	Mismunur	130	113	6	7
Alvarleg blæðing	acetýlsalicýlsýra (n=5.035)	18	4	2	1
	klópídrógel+ acetýlsalicýlsýra (n=5.016)	30	10	4	2
	Mismunur	-12	-6	-2	-1

Gáttatif

Sjúklingar sem voru með gáttatif og með a.m.k. einn áhættuþátt fyrir æðasjúkdómum tóku þátt í ACTIVE-W og ACTIVE-A rannsóknum sem eru aðskildar rannsóknir í ACTIVE rannsóknar-áætluninni. Samkvæmt inntökuviðmiðum voru sjúklingar skráðir í ACTIVE-W ef meðferð með K-vítamín hemlum (VKA) (eins og warfarín) kom til greina. Í ACTIVE-A rannsóknina voru skráðir sjúklingar sem ekki var hægt að gefa K-vítamín hemla vegna þess að meðferðin hentaði þeim ekki eða þeir afþökkuðu meðferð.

ACTIVE-W rannsóknin sýndi fram á að meðferð með K-vítamín hemli væri áhrifaríkari en meðferð með klópídógreli og acetýlsalicýlsýru.

Í ACTIVE-A rannsókninni (N=7.554), sem var fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind samburðarrannsókn, var borin saman meðferð með klópídógreli 75 mg/sólarhring ásamt acetýlsalicýlsýru (N=3.772) og meðferð með lyfleysu ásamt acetýlsalicýlsýru (N=3.782). Ráðlagður dagsskammtur acetýlsalicýlsýru var 75 til 100 mg/sólarhring. Sjúklingarnir voru meðhöndlaðir í allt að 5 ár.

Sjúklingarnir, sem voru slembivaldir í ACTIVE rannsóknina, voru með staðfest gáttatif, þ.e., annaðhvort langvinnt gáttatif eða höfðu fengið gáttatif a.m.k. tvisvar á síðustu 6 mánuðum og voru a.m.k. með einn af eftirfarandi áhættuþáttum: ≥ 75 ára eða 55 til 75 ára og annaðhvort með sykursýki sem krafðist lyfjameðferðar eða staðfesta sögu um hjartadrep eða staðfestan kransæðasjúkdóm; voru á meðferð við háþrýstingi; höfðu áður fengið heilablóðfall; skammvinnt blóðþurrðarkast (TIA) eða blóðtappa í slagæð utan miðtaugakerfis, vanstarfsemi vinstri slegils með útfalli vinstra slegils $< 45\%$ eða staðfestan útlægan æðasjúkdóm. Meðalskor á mælikvarða á áhættu fyrir heilablóðfalli, CHADS₂ var 2,0 (á bilinu 0-6).

Aðalskilyrði fyrir útilokun á þáttöku í rannsókninni voru staðfest greining á magasári á síðustu 6 mánuðum; saga um blæðingu innan höfuðkúpu; veruleg blóðflagnafæð (blóðflagfjöldi $< 50 \times 10^9/l$); þörf fyrir klópídógreli eða segavarnarlyf til inntöku (oral anticoagulants (OAC)); eða óþol fyrir öðru hvoru þessara tveggja efna.

Sjötíu og þrjú prósent (73%) sjúklinga sem skráðir voru í ACTIVE-A rannsóknina gátu ekki fengið K-vítamín hemla að mati læknis, voru ekki færir um að fylgja eftirlitsáætlun með INR (international normalised ratio) höfðu tilhneigingu til dettni eða höfuðáverka eða voru í sérstaklega mikilli blæðingarhættu; hjá 26% sjúklinga var ákvörðun læknis byggð á því að sjúklingur vildi ekki taka K-vítamín hemla.

Konur voru 41,8% af þýði sjúklinga. Meðalaldur var 71 ár, 41,6% sjúklinga voru ≥ 75 ára. Alls voru 23,0% sjúklinganna á lyfi við hjartsláttartruflunum, 52,1% á beta-blokka, 54,6% á ACE hemli og 25,4% á blóðfitulækkandi lyfi (statíni).

Fjöldi sjúklinga sem náðu fyrsta endapunkti (tími fram að fyrsta heilablóðfalli, hjartadrepi, blóðtappa í slagæð utan miðtaugakerfis eða dauða af völdum æðasjúkdóma) var 832 (22,1%) í hópnum sem fékk klópídógreli ásamt acetýlsalicýlsýru og 924 (24,4%) í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt acetýlsalicýlsýru (hlutfallsleg áhættuminnkun var 11,1%; 95% CI af 2,4 til 19,1%; $p=0,013$), aðallega vegna mikillar lækkunar á tíðni heilablóðfalls. Heilablóðfall kom fyrir hjá 296 (7,8%) sjúklingum sem fengu klópídógreli ásamt acetýlsalicýlsýru og 408 (10,8%) sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt acetýlsalicýlsýru (hlutfallsleg áhættuminnkun, 28,4%; 95% CI, 16,8% til 38,3%; $p=0,00001$).

Börn

Í rannsókn á stigvaxandi skömmtum hjá 86 nýburum eða ungbörnum allt að 24 mánaða aldri, sem voru í hættu á segamyndun (PICOLO), var klópídógreli metið í vaxandi skömmtum 0,01; 0,1 og 0,2 mg/kg hjá nýburum og ungbörnum og 0,15 mg/kg eingöngu hjá nýburum. Meðalhömlun við 0,2 mg/kg skammt var 49,3% (5 μ M ADP-virkjuð samloðun blóðflagna) sem var sambærilegt við töku fullorðinna á Grepid 75 mg/sólarhring.

Í slembaðri, tvíblindri rannsókn með samhliða hópum (CLARINET) tóku 906 börn þátt (nýburar og ungbörn) með bláma vegna meðfædds hjartasjúkdóms, sem höfðu gengist undir hjáveituaðgerð milli útæðablóðrásar og lungnablóðrásar til að draga úr einkennum (palliative surgery). Börnunum var slembiraðað til að fá 0,2 mg/kg klópídógreli (n=467) eða lyfleysu (n=439) til viðbótar við þá grunnmeðferð sem þau voru á, þangað til framhaldsaðgerð (second stage surgery) var gerð. Meðaltími frá hjáveituaðgerð að fyrstu gjöf rannsóknarlyfsins var 20 dagar. Um það bil 88% sjúklinganna fengu acetýlsalicýlsýru samhliða (á bilinu 1 til 23 mg/kg/sólarhring). Enginn marktækur munur var milli hópanna með tilliti til samsetta aðalendapunktsins sem var andlát, blóðsegamyndun í hjáveitu eða inngríp sem tengdist hjarta áður en börnin náðu 120 daga aldri eftir atvik sem greint var sem

segamyndun (89 [19,1%] í hópnum sem fékk klópídógrél og 90 [20,5%] í lyfleysuhópnum) (sjá kafla 4.2). Blæðing var algengasta aukaverkunin sem greint var frá, bæði í hópnum sem fékk klópídógrél og lyfleysuhópnum, hinsvegar var ekki marktækur munur á tíðni blæðinga milli hópanna. Í langtíma öryggiseftirfylgni rannsóknarinnar fengu 26 sjúklingar, sem ennþá höfðu hjáveitu við eins árs aldur, klópídógrél allt að 18 mánaða aldri. Ekkert nýtt kom fram varðandi öryggi meðan á þessari langtíma eftirfylgni stóð.

Í CLARINET og PICOLO rannsóknunum var notuð sérútbúin klópídógrél lausn. Í aðgengisrannsókn hjá fullorðnum var frásög helsta umbrotsefnisins í blóðrás (óvirkt) álíka mikið og aðeins hraðara fyrir sérútbúnu klópídógrél lausnina en fyrir skráðu töfluna.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir endurtekna 75 mg skammta á dag til inntöku frásogast klópídógrél hratt. Meðalhámarksþéttni óbreytts klópídógréls í plasma (u.þ.b. 2,2-2,5 ng/ml eftir stakan 75 mg skammt til inntöku) næst u.þ.b. 45 mínútum eftir inntöku. Frásög er a.m.k. 50% miðað við útskilnað umbrotsefna klópídógréls í þvagi.

Dreifing

Klópídógrél og (óvirkt) aðalumbrotsefni þess bindast plasmapróteinum manna *in vitro* á afturkræfan hátt (98% og 94% hvort um sig). Bindingin er ómettanleg *in vitro* á breiðu þéttibili.

Umbrot

Klópídógrél umbrotnar að mestu leyti í lifrinni. *In vitro* og *in vivo* umbrotnar klópídógrél eftir tveim meginumbrotsferlum: Annað ferlið er hvatað af esterösum, en það leiðir til hýdrólýsu yfir í óvirka karboxýlsýruafleiðu (85% af umbrotsefnum í blóði) og hitt er hvatað af mörgum cýtókróm P450 ensímum. Klópídógrél umbrotnar fyrst í 2-oxó-klópídógrél millistigsumbrotsefni. Áframhaldandi umbrot 2-oxó-klópídógrél millistigsumbrotsefnisins leiðir til myndunar virka umbrotsefnisins sem er tíól-afleiða af klópídógréli. Virka umbrotsefnið er aðallega myndað af CYP2C19 með hjálp nokkurra annarra CYP ensíma, þar á meðal CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4. Virka tíól-umbrotsefnið, sem hefur verið einangrað *in vitro*, binst hratt og óafturkræft við viðtaka blóðflagna og hamlar því samloðun blóðflagna.

Hámarksþéttni (C_{max}) virka umbrotsefnisins er tvöfalt hærri eftir gjöf staks 300 mg hleðsluskammts af klópídógréli en eftir gjöf 75 mg viðhaldsskammts í 4 sólarhringa. Hámarksþéttni (C_{max}) næst um það bil 30 til 60 mínútur eftir inntöku.

Brotthvarf

Eftir inntöku á ^{14}C -merktu klópídógréli hjá mönnum voru u.þ.b. 50% skilin út í þvagi og u.þ.b. 46% í saur 120 klukkustundum eftir inntöku. Eftir stakan 75 mg skammt til inntöku hefur klópídógrél helmingunartíma sem er u.þ.b. 6 klukkustundir. Brotthvarfshelmingunartími aðalumbrotsefnisins (óvirka) var 8 klukkustundir eftir einn skammt og einnig eftir endurtekna skammta.

Lyfjaerfðafræði

CYP2C19 stuðlar að myndun bæði virka umbrotsefnisins og millistigsumbrotsefnisins 2-oxó-klópídógréls. Lyfhrif virks umbrotsefnis klópídógréls sem og hamlandi áhrif þess á blóðflögur, skv. *ex vivo* blóðsegaprófi eru breytileg eftir CYP2C19 arfgerð.

CYP2C19*1 samsætun svarar til fullkomlega virks umbrots, á meðan CYP2C19*2 og CYP2C19*3 samsætun hafa ekki áhrif. CYP2C19*2 og CYP2C19*3 samsætun eru meginuppistaðan af samsætum með skerta virkni hjá einstaklingum af hvítum kynstofni (85%) og hjá Asíubúum (99%) með lélegt umbrot. Aðrar samsætur tengdar skertu eða engu umbroti eru sjaldgæfari m.a. CYP2C19*4, *5, *6, *7, og *8. Hjá sjúklingi með lélegt umbrot eru tvær samsætur óvirkar samkvæmt skilgreiningunni hér að ofan. Birtar tíðnitölur fyrir CYP2C19 arfgerðir sem eru með lélegt umbrot eru um það bil 2% fyrir einstaklinga af hvítum kynstofni, 4% fyrir þeldökka og 14% fyrir Kínverja. Fánleg eru próf sem ákvarða CYP2C19 arfgerð sjúklings.

Í víxlrannsókn hjá 40 heilbrigðum sjálfboðaliðum, sem skipt var í fjóra 10 manna hópa eftir virkni CYP2C19 umbrots (ofurhrott, verulegt, í meðallagi og lélegt), var lagt mat á lyfjahlörf og blóðflagna-svörun við meðferð með 300 mg af klópídógreli sem fylgt var eftir með 75 mg/sólarhring og meðferð með 600 mg sem fylgt var eftir með 150 mg/sólarhring, í 5 daga (við jafnvægi) hjá öllum þátttakendum.

Enginn verulegur munur kom fram á útsetningu fyrir virka umbrotsefninu og meðalhömlun á samloðun blóðflagna (IPA) hjá mismunandi hópum einstaklinga með ofurhrott, verulegt, í meðallagi og lélegt CYP2C19 umbrot. Hjá þeim sem voru með lélegt umbrot minnkaði útsetning fyrir virka umbrotsefninu um 63% -71% samanborið við einstaklinga með verulegt umbrot. Eftir meðferðina með 300 mg/75 mg skömmtunum minnkaði blóðflöguhemjandi svar hjá einstaklingum með lélegt umbrot með meðalhömlun á samloðun blóðflagna (IPA 5 míkromó ADP) um 24% (24 klst.) og 37% (á degi 5) samanborið við einstaklinga með verulegt umbrot, um 39% (24 klst.) og 58% (á degi 5) og 37% (24 klst.) og 60% (á degi 5) hjá einstaklingum með í meðallagi mikið umbrot. Eftir meðferð hjá einstaklingum með lélegt umbrot sem fengu 600 mg/150 mg skammtinn var útsetning fyrir virka umbrotsefninu meiri en eftir meðferð með 300 mg/75 mg skammtinn. Auk þess mældist hömlun á samloðun blóðflagna (IPA) 32% (24 klst.) og 61% (á degi 5), sem var hærra en hjá einstaklingum með lélegt umbrot sem fengu meðferð með 300 mg/75 mg skömmtunum, og reyndist svipuð og hjá hinum CYP2C19 umbrotahópunum, sem fengu meðferð með 300 mg/75 mg skömmtunum. Viðeigandi skammtaáætlun fyrir þennan sjúklingahóp hefur ekki verið ákvörðuð í klínískum rannsóknum.

Í samræmi við niðurstöðurnar hér að ofan sýndi safngreining sem tók til sex rannsókna með 335 einstaklingum sem voru meðhöndlaðir með klópídógreli við jafnvægi, að útsetning fyrir virka umbrotsefninu minnkaði um 28% hjá þeim sem voru með í meðallagi mikið umbrot og um 72% hjá þeim sem voru með lélegt umbrot. Hins vegar minnkuðu hamlandi áhrif á blóðflögur (5 míkromó ADP) og mismunur á IPA var 5,9% og 21,4%, talið í sömu röð, samanborið við einstaklinga með verulegt umbrot.

Áhrif CYP2C19 arfgerðar á klínískar útkomur hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með klópídógreli hafa ekki verið metin í framsýnum, slembiröðuðum samanburðarrannsóknum. Nokkrar afturvirkar greiningar hafa verið gerðar til þess að meta áhrifin hjá sjúklingum með þekkta arfgerð, sem voru meðhöndlaðir með klópídógreli: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), og ACTIVE-A (n=601), og jafnframt á nokkrum birtum hóprannsóknum.

Í TRITON-TIMI 38 og þremur af hóprannsóknum (Collet, Sibbing, Giusti) var rannsóknarþýðið sem var annaðhvort með í meðallagi mikið umbrot eða lélegt umbrot, með hærri tíðni hjarta- og æðatilfella (dauði, hjartadrep og heilablóðfall) eða segamyndunar í stoðneti heldur en sjúklingar með verulegt umbrot.

Í CHARISMA og einni hóprannsókn (Simon) sást einungis hærri tíðni hjá einstaklingum með lélegt umbrot samanborið við sjúklinga með verulegt umbrot.

Í CURE, CLARITY, ACTIVE-A rannsóknunum og í einni hóprannsóknanna (Trenk), var tíðni tilvika ekki aukin miðað við umbrotsvirkni. Engin þessara greininga var nægilega stór til að hægt væri að greina mismun á niðurstöðum varðandi einstaklinga með lélegt umbrot.

Sérstakir hópar

Lyfjahlörf virks umbrotsefnis klópídógrels eru ekki þekkt í eftirfarandi sérstökum hópum.

Skert nýrnastarfsemi

Eftir endurtekna 75 mg skammta af klópídógreli á sólarhring hjá einstaklingum með verulega nýrnasjúkdóma (kreatínín úthreinsun frá 5 til 15 ml/mín), var hömlun á ADP-virkjaðri samloðun blóðflagna minni (25%) en hjá heilbrigðum einstaklingum, hins vegar var lenging blæðingartímans svipuð og hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu 75 mg af klópídógreli á dag. Auk þess var klínískt þol gott hjá öllum sjúklingum.

Skert lifrarsarfsemi

Eftir endurtekna 75 mg skammta á sólarhring í 10 daga hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarsarfsemi var hömlun á ADP-virkjaðri samloðun blóðflagna svipuð og hjá heilbrigðum einstaklingum. Meðallenging blæðingartíma var einnig svipuð í hópunum tveimur.

Kynþáttur

Algengi CYP2C19 samsætna sem leiða til í meðallagi mikils eða lítills CYP2C19 umbrots er mismunandi eftir kynþætti/þjóðerni (sjá Lyfjaerfðafræði). Takmarkaðar upplýsingar um Asíubúa eru til í birtum heimildum til að meta klínískt mikilvægi breytilegra arfgerða þessara CYP á klínískan árangur.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Við aðrar rannsóknir en klínískar hjá rottum og baviönnum voru algengustu áhrifin sem fram komu breytingar á lifur. Þessi áhrif komu fram við skammta sem voru a.m.k. 25 föld sú þéttni sem kemur fram hjá mönnum sem fá klíníska skammtinn 75 mg/dag og voru afleiðing áhrifa á umbrotsensím í lifur. Engin áhrif á umbrotsensím í lifur komu fram hjá mönnum sem fengu klópídógreli í lækningalegum skömmtum.

Einnig var greint frá því að rottur og bavianar þoldu mjög stóra skammta af klópídógreli illa í maga (magabólga, fleiður í maga og/eða uppköst).

Þegar klópídógreli var gefið músum í 78 vikur og rottum í 104 vikur greindust engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif við skammta allt að 77 mg/kg á dag (sem er a.m.k. 25 föld sú þéttni sem fram kemur hjá mönnum sem fá klíníska skammtinn 75 mg/dag).

Klópídógreli hefur verið prófað í margvíslegum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á eituráhrifum á erfðaeftni og sýndi engin eituráhrif.

Klópídógreli hafði engin áhrif á frjósemi hjá karl- eða kvenkyns rottum og olli hvorki vansköpun hjá rottum né kanínum. Þegar klópídógreli var gefið mjólkandi rottum olli það vægri seinkun á þroska afkvæmisins. Sértekar lyfjahvarfarannsóknir framkvæmdar með geislamerktu klópídógreli hafa sýnt að upphafseftni eða umbrotseftni þess eru skilin út í mjólk. Því er ekki hægt að útiloka bein áhrif (væg eitrun) eða óbein áhrif (vont bragð af mjólkinni).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi
Hýdroxýprópýlsellulósi (E463)
Mannítól (E421)
Krospóvídon (tegund A)
Sítrónusýrueinhýdrat
Makrógól 6000
Sterínsýra
Talkúm

Filmuhúð

Hýprómellósi (E464)
Rautt járnóxið (E172)
Laktósaeinhýdrat
Tríacetín (E1518)
Títantvíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Í PVC/PE/PVDC/álþynnupakkningum, geymið við lægri hita en 25°C.

Í álþynnupakkningum, engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hvítar PVC/PE/PVDC-álþynnur eða PA/ALL/PVC-álþynnur.

Pakkningar með 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 eða 100 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Pharmathen S.A.,
6 Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Grikkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/535/001	14	filmuhúðuðum töflum	Hvítar (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/002	28	filmuhúðuðum töflum	Hvítar (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/003	30	filmuhúðuðum töflum	Hvítar (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/004	50	filmuhúðuðum töflum	Hvítar (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/005	84	filmuhúðuðum töflum	Hvítar (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/006	90	filmuhúðuðum töflum	Hvítar (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/007	100	filmuhúðuðum töflum	Hvítar (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/008	14	filmuhúðuðum töflum	Hvítar (alu/alu)
EU/1/09/535/009	28	filmuhúðuðum töflum	Hvítar (alu/alu)
EU/1/09/535/010	30	filmuhúðuðum töflum	Hvítar (alu/alu)
EU/1/09/535/011	50	filmuhúðuðum töflum	Hvítar (alu/alu)
EU/1/09/535/012	84	filmuhúðuðum töflum	Hvítar (alu/alu)
EU/1/09/535/013	90	filmuhúðuðum töflum	Hvítar (alu/alu)
EU/1/09/535/014	100	filmuhúðuðum töflum	Hvítar (alu/alu)
EU/1/09/535/015	10	filmuhúðuðum töflum	Hvítar (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/016	28	filmuhúðuðum töflum	Hvítar (PVC/PE/PVDC/alu), almanak

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28 júlí 2009

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 11 apríl 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

DD. mánuður ÁÁÁÁ

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Pharmathen S.A.,
6 Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Grikkland

Pharmathen International S.A
Industrial Park Sapes,
Rodopi Prefecture, Block No 5,
Rodopi 69300,
Grikkland

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
5260 Odense S,
Danmörk

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
ASKJA fyrir þynnur með 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 eða 100 filmuhúðuðum töflum

1. HEITI LYFS

Grepid 75 mg filmuhúðaðar töflur
klópídógrei

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópídógrei (sem besílat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 filmuhúðaðar töflur
14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
50 filmuhúðaðar töflur
84 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur
100 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C (á við PVC/PE/PVDC/álþynnupakkningar)
Eða

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins (á við álpynnupakkningar)

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Pharmathen S.A.,
6 Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Grikkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/535/001-16

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Grepid 75 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer}
SN: {númer}
NN: {númer}

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUR /10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 eða 100 filmuhúðaðar töflur

1. HEITI LYFS

Grepid 75 mg filmuhúðaðar töflur
klópídógrél

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Pharmathen S.A.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Dagur
Mán
Þri
Mið
Fim
Fös
Lau
Sun

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Grepid 75 mg filmuhúðaðar töflur klópídógrél

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Grepid og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Grepid
3. Hvernig nota á Grepid
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Grepid
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Grepid og við hverju það er notað

Grepid inniheldur klópídógrél og tilheyrir flokki lyfja sem hindrar samloðun blóðflagna. Blóðflögur eru mjög smáar agnir í blóðinu, sem festast saman við blóðstorknun. Lyf sem hindra samloðun blóðflagna minnka hættuna á myndun blóðkekkja (ferli sem nefnist segamyndun) með því að koma í veg fyrir þessa samloðun.

Grepid er tekið af fullorðnum til þess að koma í veg fyrir að blóðkökkur (blóðsegi) myndist í kölkudum æðum (slagæðum), en það ferli er þekkt sem segamyndun vegna æðakölkunar og getur leitt til áfalla af völdum æðakölkunar (svo sem heilablóðfalls, hjartaáfalls eða dauða).

Þér hefur verið ávísað Grepid til þess að fyrirbyggja myndun blóðkekkja og draga úr hættunni á alvarlegum áföllum vegna þess að:

- Þú ert með ástand sem nefnist slagæðakölkun (einnig þekkt sem segamyndun vegna æðakölkunar) og
- Þú hefur áður fengið hjartaáfall, heilablóðfall eða þjáist af ástandi þekktu sem útlægur slagæðasjúkdómur eða
- Þú hefur fengið alvarlega tegund af brjóstverkjum þekktu sem „hvikula hjartaöng“ eða „hjärtadrep“ (hjáartaáfall). Til að meðhöndla slíkt gæti læknirinn hafa sett stoðnet í þregdu eða lokuðu æðina til að koma aftur á eðlilegu blóðflæði. Læknirinn gæti einnig gefið þér acetylsalicýlsýru (efni sem er í mörgum lyfjum sem notuð eru til verkjastillingar og lækkunar sótthita og er einnig notað til að hindra blóðstorknun).
- Þú hefur fengið einkenni heilablóðfalls sem hverfa á skömmum tíma (einnig þekkt sem skammvinnt blóðþurrðarkast) eða minniháttar heilablóðþurrð. Læknirinn gæti einnig gefið þér acetylsalicýlsýru fyrstu 24 klukkustundirnar.
- Þú ert með óreglulegan hjartslátt, ástand sem nefnist gáttatif og þú getur ekki tekið blóðþynningarlyf (K-vítamín hemla) sem hindrar myndun blóðtappa og kemur í veg fyrir að blóðtappar, sem þegar eru til staðar, stækki. Þér á að hafa verið sagt að blóðþynningarlyf séu áhrifaríkari en acetylsalicýlsýra eða samsett meðferð með Grepid og acetylsalicýlsýru við þessu ástandi. Læknirinn ætti að hafa ávísað þér Grepid og acetylsalicýlsýru ef þú getur ekki tekið blóðþynningarlyf og ef þú ert ekki í hættu á að fá miklar blæðingar.

2. Áður en byrjað er að nota Grepid

Ekki má nota Grepid

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir klópidógreli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með virka blæðingu, svo sem frá magasári, eða blæðingu í heila
- ef þú ert með verulega skerta lifrarstarfsemi.

Ef þetta á við um þig eða ef þú ert í einhverjum vafa skaltu ráðfæra þig við lækinn áður en þú tekur Grepid.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ef einhverjar af eftirfarandi ástæðum eiga við um þig skaltu segja læknum frá því áður en þú ferð að taka Grepid:

- ef hætta er á blæðingu, vegna:
 - sjúkdómsástands með hættu á innvortis blæðingu (svo sem magasári).
 - blóðsjúkdóms sem eykur tilhneigingu til innvortis blæðingar (blæðingar inni í vefjum, líffærum eða liðum).
 - nýlegs alvarlegs áverka.
 - nýlegrar skurðaðgerðar (þar með talið tannaðgerðar).
 - áætlaðrar skurðaðgerðar (þar með talið tannaðgerðar) næstu vikuna.
- ef þú hefur fengið blóðtappa í heilalagæð (blóðþurrð) á undangengnum sjö dögum.
- ef þú ert með nýrna- eða lifrarsjúkdóm.
- ef þú hefur fengið ofnæmi eða ofnæmisviðbrögð við einhverju lyfi við sjúkdómnum.
- ef þú ert með sögu um heilablæðingu án höfuðáverka.

Meðan á Grepid meðferð stendur:

- Láttu lækinn vita ef áformað er að þú farir í skurðaðgerð (þ.m.t. tannaðgerð).
- Láttu lækinn vita um leið og vart verður við sjúkdómseinkenni (einnig þekkt sem sega- og blóðflögufæðarpurpuri (TTP)) sem fela í sér hita og marbletti eða blettablæðingu undir húð sem getur litið út eins og rauðar dopper á stærð við tituprjónsodd, með eða án óútskýrðrar feikilegrar þreytu, ringlunar, gulnunar húðar eða augna (gulu) (sjá kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“).
- Ef þú skerð þig eða meidir getur verið að blæðingin verði lengur en venjulega að stöðvast. Þetta tengist því hvernig lyfið verkar þar sem það hindrar myndun blóðkekkja. Venjulega þarf ekki að hafa áhyggjur af þessu ef um minni háttar skurði eða meiðsl er að ræða eins og t.d. þegar þú skerð þig eða við rakstur. Hafðu þó strax samband við lækinn ef þú hefur áhyggjur af blæðingunum (sjá kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“).
- Læknirinn gæti sent þig í blóðrannsókn.

Börn og unglingar

Gefið börnum ekki þetta lyf vegna þess að það verkar ekki.

Notkun annarra lyfja samhliða Grepid

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða, kynnu að verða notuð.

Sum önnur lyf geta haft áhrif á notkun Grepid og öfugt.

Þú skalt sérstaklega segja læknum frá því ef þú tekur:

- lyf sem auka blæðingarhættu, svo sem:
 - segavarnarlyf til inntöku, lyf sem notuð eru til þess að minnka blóðstorknun,
 - bólgueyðandi verkjalyf sem ekki eru sterar, venjulega notuð til þess að meðhöndla sársauka og/eða bólgusjúkdóma í vöðvum og liðum,
 - heparín eða önnur stungulyf sem eru notuð til þess að draga úr blóðstorknun,
 - ticlopidin, annað lyf sem hindrar samloðun blóðflagna,

- sértækan serótónín-endurupptökuhemil (SSRI) (þar á meðal, en ekki einskorðað við, fluoxetin og fluvoxamin), lyf sem eru vanalega notuð við þunglyndi,
- rifampicín (notað við alvarlegum sýkingum)
- omeprazol eða esomeprazol, lyf við óþægindum í maga,
- fluconazol eða, voriconazol, lyf við sveppasýkingum,
- efavirenz eða önnur andretróveiru lyf (notuð til meðferðar á HIV sýkingu)
- carbamazepin, lyf við sumum tegundum flogaveiki,
- moclobemid, lyf við þunglyndi,
- repaglíníð, lyf við sykursýki,
- paclitaxel, lyf við krabbameini,
- ópíóíðar þegar þú ert á meðferð með klópidógreli. Þú skalt láta lækinn vita áður en ópíóíðum er ávísað (notað við verulegum verkjum).
- rosuvastatín (notað til að lækka kólesteról-gildi)

Ef þú hefur fundið fyrir verulegum verk fyrir brjosti (hvikul hjartaöng eða hjartaáfall), fengið skammvinnnt blóðþurrðarkast eða minniháttar heilablóðþurrð, gætir þú fengið ávísað Grepid ásamt acetýlsalicýlsýru, efni sem er í mörgum lyfjum til þess að stilla verki og lækka hita. Notkun acetýlsalicýlsýru öðru hverju (ekki meira en 1.000 mg á sólarhring) ætti almennt ekki að valda vandræðum en langvarandi notkun við aðrar aðstæður á að ræða við lækinn.

Notkun Grepid með mat eða drykk

Grepid má taka með eða án matar.

Meðganga og brjóstgjöf

Helst ætti ekki að taka þetta lyf á meðgöngu.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðing áður en Grepid er notað. Ef þú verður barnshafandi á meðan þú tekur Grepid skaltu tafarlaust ráðfæra þig við lækinn, því það er ekki ráðlegt að taka inn Grepid á meðgöngu.

Konur sem hafa barn á brjosti mega ekki nota lyfið.

Ef þú ert með barn á brjosti eða áformar að hafa barn á brjosti skaltu ræða við lækinn áður en þú byrjar að nota lyfið.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Grepid hafi áhrif á hæfni þína til þess að aka bifreið eða stjórna vélknúnum tækjum.

Grepid inniheldur mjólkursykur

Ef óþol fyrir sykrum (t.d. mjólkursykri) hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Grepid

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur, einnig fyrir sjúklinga með gáttatif (óreglulegur hjartsláttur), er ein 75 mg tafla af Grepid á sólarhring, til inntöku með eða án matar, á sama tíma dag hvern.

Ef þú hefur fundið fyrir verulegum verk fyrir brjosti (hvikul hjartaöng eða hjartaáfall) getur verið að lækinn gefi þér 300 mg eða 600 mg af Grepid (fjórar eða átta 75 mg töflur) í eitt skipti við upphaf meðferðar. Eftir það er ráðlagður skammtur er ein 75 mg tafla af Grepid á sólarhring eins og lýst er hér að framan.

Ef þú hefur fengið einkenni heilablóðfalls sem hverfa á skömmum tíma (einnig þekkt sem skammvint blóðþurrðarkast) eða minniháttar heilablóðþurrð, gæti læknirinn gefið þér 300 mg af Grepid (fjórar 75 mg töflur) einu sinni í byrjun meðferðar. Eftir það er ráðlagður skammtur ein 75 mg tafla af Grepid á dag eins og lýst er hér fyrir ofan ásamt acetylsalicylsýru í 3 vikur. Eftir það ávísar læknirinn annaðhvort Grepid eingöngu eða acetylsalicylsýru eingöngu.

Þú skalt taka Grepid meðan læknirinn heldur áfram að ávísa því.

Ef tekinn er stærri skammtur af Grepid en mælt er fyrir um

Hafðu samband við lækninn eða næsta sjúkrahús vegna aukinnar blæðingarhættu.

Ef gleymist að taka Grepid

Ef þú gleymir að taka Grepid, en manst eftir því innan 12 klst. frá venjulegum inntöku tíma, skaltu taka töfluna strax og síðan næstu töflu á venjulegum tíma.

Ef þú gleymir töflunni lengur en í 12 klst. skaltu taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Grepid

Stöðvaðu ekki meðferðina nema læknirinn segir þér að gera það. Hafðu samband við lækninn eða lyfjafræðing áður en þú hættir að nota lyfið.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu tafarlaust samband við lækninn:

- ef þú færð hita, merki um sýkingu eða verður mjög þróttlaus. Þetta gæti verið vegna þess að einstaka sinnum fækkar sumum gerðum blóðkorna
- ef þú færð einkenni lifrarkvilla, svo sem ef húð og/eða augna gulna (gula), hvort sem það tengist blæðingu sem kemur fram undir húð sem rauðar doppur á stærð við tituprjónsodd og/eða ringlun eða ekki (sjá kafla 2, „Varnaðarorð og varúðarreglur“)
- ef þú færð munnþrota eða einkenni frá húð, svo sem útbrot og kláða eða blöðrur. Þetta geta verið merki um ofnæmisviðbrögð.

Algengasta aukaverkunin sem tilkynnt hefur verið um vegna Grepid er blæðingar.

Blæðingar geta komið fyrir sem blæðing í maga eða þörmum, mar, margúlar (óvenjulegar blæðingar eða marblettir undir húðinni), blóðnasir, blóð í þvagi. Í stöku tilvikum hefur einnig verið tilkynnt um blæðing í auga, höfði, í lungum eða liðum

Ef blæðing heldur áfram þegar þú tekur Grepid

Ef þú skerð þig eða slasar, gæti blæðingin verið lengur en venjulega að stöðvast. Þetta tengist verkun lyfsins, þar sem það hindrar myndun blóðkekkja. Yfirleitt þarf ekki að hafa áhyggjur af minniháttar skurðum og sárum, t.d. skurði við rakstur. Ef þú hefur hins vegar áhyggjur af blæðingunni skalt þú strax hafa samband við lækninn (sjá kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Aðrar aukaverkanir

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

Niðurgangur, kviðverkir, meltingartruflanir eða brjóstsviði.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

Höfuðverkur, magasár, uppköst, ógleði, hægðatregða, aukin loftmyndun í maga eða þörmum, útbrot, kláði, sundl, náladofi

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum): Svimi, brjóstastækkun hjá körlum.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

Gula, verulegur kviðverkur, með eða án bakverks; hiti, öndunarörðugleikar, stundum með hósta; útbreidd ofnæmisviðbrögð (t.d. almenn hitatilfinning sem fylgir skyndileg almenn vanlíðan sem endar með yfirliði), þroti í munni, blöðrur á húð, húðofnæmi, særindi í munni (munnbólga) lækkun blóðþrýstings, ringlun, ofskynjanir, liðverkir, vöðvaverkir, breytt bragðskyn eða bragðleysi.

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum): Ofnæmisviðbrögð með brjóst- eða kviðverkjum, þrálát einkenni lágs blóðsykurs.

Þessu til viðbótar getur verið að lækningin greini breytingar á þvag- og blóðprufum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækningin eða lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Grepid

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnuspjaldinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Vísað er í geymsluskilyrði sem tilgreind eru á öskjunni.

Ef Grepid er í PVC/PE/PVDC/álþynnupakkningu á að geyma lyfið við lægri hita en 25°C.

Ef Grepid er í álþynnupakkningu eru engin sérstök fyrirmæli um geymsluaðstæður lyfsins.

Notið ekki lyfið ef einhver ummerki um skemmdir eru sjáanleg.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Grepid inniheldur

- Virka innihaldsefnið er klópídógrei. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af klópídógrei (sem besílat).
- Önnur innihaldsefni eru (sjá kafla 2, Grepid inniheldur mjólkursykur):
Töflukjarni: Örkristallaður sellulósi, hýdroxyprópýlsellulósi (E463), mannítól (E421), krospróvíðón (tegund A), sítrónusýrueinhýdrat, makrógól 6000, sterínsýra, talkúm
Töfluhúð: Hýprómellósi (E464), rautt járnnoxíð (E172), laktósaehýdrat, triacetín (E1518), títantvíoxíð (E171)

Lýsing á útliti Grepid og pakkningastærðir

Grepid filmuhúðaðar töflur eru bleikar, kringlóttar og tvíkúptar.

Þær fást í PVC/PE/PVDC-álþynnnum eða PA/ALL/PVC-álþynnnum sem pakkað er í öskjur sem innihalda 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 eða 100 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðsettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

Pharmathen S.A.,
6 Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Grikkland

Framleiðandi

Pharmathen S.A.,
6 Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Grikkland
eða

Pharmathen International S.A
Industrial Park Sapes,
Rodopi Prefecture, Block No 5,
Rodopi 69300,
Grikkland
eða
Orifarm Generics A/S
Energivej 15
5260 Odense S,
Danmörk

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

България

Pharmathen S.A.
Тел.: +30 210 66 04 300

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Česká republika

Pharmathen S.A.
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Magyarország

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Danmark

Orifarm Generics A/S
Tlf: +45 63 95 27 00

Malta

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Deutschland

Glenmark Arzneimittel GmbH
Tel: +49 8142 44392 0

Nederland

Glenmark Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 (0)8003355533

Eesti (Estonia)

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Norge

Orifarm Generics AS
Tlf: + 47 21 69 69 10

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 66 64805-806

Österreich

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

España

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

France

Pharmathen S.A.
Tél: +30 210 66 04 300

Hrvatska

Pharmathen S.A.
Tel: + 30 210 66 04 300

Ireland

Pinewood Healthcare
Tel: + 353 52 6186000

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd
Τηλ: +357 25371056

Latvija

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

Polska

Symphar Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 822 93 06

Portugal

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

România

Neola Pharma SRL
Tel: +40-(0)21-233 17 81

Slovenija

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Slovenská republika

Valeant Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 6920 3921

Suomi/Finland

Ailon Pharma Oy
Puh/Tel: +358 40 702 4992

Sverige

Orifarm Generics AB
Tel: +46 40 680 02 60

United Kingdom (Northern Ireland)

Athlone Pharmaceuticals
Tel: +44 (0) 845 4375565

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í <mánuður ÁÁÁÁ>.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>