

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Grepid 75 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg klopidogrelis (bezilato pavidalu).

Pagalbinė(-s) medžiagos, kurių poveikis žinomas:

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 2,47 mg laktosės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengtos tabletės

Plėvele dengtos tabletės yra rožinės, apvalios, abipus išgaubtos.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Antrinė aterotrombozės reiškinų profilaktika

Klopidogrelis vartojamas:

- Suaugusiems pacientams, sergantiems miokardo infarktu (nuo kelių iki 35 parų), išeminiu insultu (nuo 7 parų iki mažiau nei 6 mėnesių) ar nustatyta periferinių arterijų liga.
- Suaugusiems pacientams, sergantiems ūminiu koronariniu sindromu:
 - Ūminiu koronariniu sindromu be ST segmento pakilimo (nestabilia krūtinės angina arba ne Q bangos miokardo infarktu), įskaitant pacientus, kuriems perkutaninės vainikinių arterijų angioplastikos metu įstatytas stentas, vartojant kartu su acetilsalicilo rūgštimi (ASR).
 - Ūminiu miokardo infarktu su ST segmento pakilimu, vartojant kartu su ASR, konservatyviai gydomiems pacientams, kuriems tinka trombolizinė terapija.

Pacientams, kuriuos ištiko vidutinę ar didelę cerebrovaskulinio reiškinio riziką keliantis praeinantysis smegenų išemijos priepuolis (PSIP) ar mažasis išeminis insultas (II)

Klopidogrelis ir ASR derinys skiriamas:

- suaugusiems pacientams, kuriuos ištiko vidutinę ar didelę riziką keliantis PSIP (ABCD²¹ įvertis ≥ 4) arba mažasis II (NIHSS² ≤ 3) 24 valandų laikotarpiu po PSIP ar II pasireišimo.

Aterotrombozės ir tromboembolinių reiškinų profilaktika esant prieširdžių virpėjimui

Suaugusiems pacientams, sergantiems prieširdžių virpėjimu, kuriems yra bent vienas kraujagyslių reiškinų rizikos veiksnys ir kurie negali vartoti vitamino K antagonistų (VKA) ir kuriems kraujavimo rizika yra maža, aterotrombozės ir tromboembolinių reiškinų profilaktikai, įskaitant insultą, klopidogrelis vartojamas kartu su ASR.

Daugiau duomenų pateikiama 5.1 skyriuje.

¹ Amžius, kraujospūdis, klinikinės charakteristikos, trukmė ir cukrinio diabeto diagnozė (angl. *Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, and Diabetes mellitus diagnosis*)

² Nacionalinio sveikatos instituto insulto skalė (angl. *National Institutes of Health Stroke Scale*)

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

- Suaugusiesiems ir senyviems pacientams

Klopidogrelis reikia vartoti po 75 mg kartą per parą.

Pacientams, kenčiantiems nuo ūminio vainikinių arterijų sindromo:

- Nesusijusio su ST segmento pakilimu (nestabili krūtinės angina arba miokardo infarktas be Q bangos): iš pradžių reikia duoti vienkartinę 300 mg arba 600 mg prisotinimo dozę. Jaunesniems kaip 75 metų pacientams, kuriems numatyta perkutaninė vainikinių arterijų angioplastika, galima svarstyti skirti 600 mg prisotinimo dozę (žr. 4.4 skyrių). Gydytą klopidogrelis būtina tęsti vieną kartą per parą vartojant 75 mg dozę (kartu su 75 mg-325 mg acetilsalicilo rūgštimi (ASR) per parą). Kadangi nuo didesnių ASR dozių didėja kraujavimo pavojus, ASR dozė turėtų būti ne didesnė kaip 100 mg. Optimali gydymo trukmė formaliai nenustatyta. Klinikiniais tyrimais pagrįsta gydymo trukmė – iki 12 mėnesių, didžiausia nauda nustatyta vaistinio preparato vartojant tris mėnesius (žr. 5.1 skyrių).
- Miokardo infarktas su ST segmento pakilimu: pradedant 300 mg prisotinimo doze, skiriama 75 mg klopidogrelis vieną kartą per parą, kartu skiriant ASR ir trombolitikų, arba tik ASR. Konservatyviai gydomiems vyresniems kaip 75 metų pacientams klopidogrelis paskiriamas be prisotinimo dozės. Sudėtinis gydymas turi būti pradėtas kaip galima anksčiau nuo simptomų pradžios ir tęsiamas ne mažiau kaip keturias savaites. Klopidogrelis ir ASR derinio vartojimo ilgiau kaip keturias savaites nauda netirta (žr. 5.1 skyrių).

Suaugę pacientai, kuriuos ištiko vidutinę ar didelę cerebrovaskulinio reiškimo riziką keliantis PSIP arba mažasis II:

Suaugusiems pacientams, kuriuos ištiko vidutinę ar didelę riziką keliantis PSIP (ABCD2 įvertis ≥ 4) arba mažasis II (NIHSS ≤ 3), būtina vartoti įsotinamąją 300 mg klopidogrelis dozę ir po to kartą per parą vartoti 75 mg klopidogrelis dozę ir ASR (75-100 mg kartą per parą). Gydytą klopidogrelis ir ASR būtina pradėti per 24 valandas nuo reiškimo pradžios ir tęsti 21 dieną, po to gydymas tęsiamas vienu antitrombocitiniu vaistiniu preparatu.

Pacientams, sergantiems prieširdžių virpėjimu, reikia gerti vienkartinę 75 mg per parą klopidogrelis dozę. Reikia pradėti gerti ASR (po 75-100 mg) ir tęsti vartojimą kartu su klopidogrelis (žr. 5.1 skyrių).

Praleidus dozę:

- Jei praėjo mažiau nei 12 valandų nuo nustatyto vaistinio preparato vartojimo laiko, pacientai turi išgerti dozę nedelsiant, o sekančią dozę gerti įprastu nustatytu laiku.
 - Jei praėjo daugiau nei 12 valandų, pacientai turi išgerti sekančią dozę įprastu nustatytu laiku ir nevertoti dvigubos dozės.
- **Vaikų populiacija**
Klopidogrelis saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų kol kas nenustatytas (žr. 5.1 skyrių).
 - **Inkstų funkcijos sutrikimas**
Pacientų su sutrikusia inkstų veikla gydymo patirties yra nedaug (žr. 4.4 skyrių).
 - **Kepenų funkcijos sutrikimas**
Pacientų, sergančių vidutinio sunkumo kepenų liga, kuri gali sąlygoti kraujavimo diatezę, gydymo patirties yra nedaug (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Galima vartoti nepriklausomai nuo valgio.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 2 arba 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Sunkus kepenų veiklos sutrikimas.
- Patologinis kraujavimas, pavyzdžiui, kraujuojanti opa arba kraujo išsiliejimas į smegenis.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimas ir hematologiniai sutrikimai

Jei gydant atsiranda klinikinių kraujavimo simptomų, reikia nedelsiant nustatyti kraujo ląstelių kiekį ir/arba atlikti kitus reikiamus tyrimus, nes vaistinis preparatas kelia kraujavimo pavojų ir sukelia nepageidaujamas hematologines reakcijas (žr. 4.8 skyrių). Klopido­gre­lį, kaip ir kitus antitrombocitinius vaistinius preparatus, turi atsargiai vartoti pacientai, kuriems gali būti padidėjęs kraujavimo pavojus po traumos, operacijos arba dėl kitokios patologi­nės būklės, taip pat pacientai, gydomi ASR, heparinu, glikoproteino IIb/IIIa inhibitoriais ar nesteroidiniais vaistinia­is preparatais nuo uždegimo (NVNU) įskaitant Cox-2 inhibitorius, arba selektyviais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI), arba stipriais CYP2C19 induktoriais, arba kitais vaistinia­is preparatais, susijusiais su kraujavimo rizika, pvz., pentoksifilinu (žr. 4.5 skyrių). Pacientą reikia atidžiai stebėti, kad būtų laiku nustatyti kraujavimo požymiai, įskaitant slaptąjį kraujavimą, ypač pirmosiomis gydymo savaitėmis ir/arba po invazinių širdies tyrimų ar operacijų. Kartu vartoti klopido­gre­lį ir geriamųjų antikoagulantų nerekomenduojama, nes gali sustiprėti kraujavimas (žr. 4.5 skyrių).

Jei pacientą numatoma operuoti ir trombocitų agregacijos slopinti laikinai nepageidaujama, gydymą klopido­gre­liu reikia nutraukti likus 7 dienoms iki operacijos. Prieš numatomą operaciją ir prieš pradėdamas vartoti bet kokius naujus vaistinius preparatus pacientas turi pasakyti gydytojui ir stomatologui, kad vartoja klopido­gre­lį. Klopido­gre­lis ilgina kraujavimo laiką, todėl jį turi atsargiai vartoti pacientai, kuriems yra didesnis kraujavimo pavojus (ypač kraujavimo iš virškinimo trakto ir į akis).

Pacientą reikia įspėti, kad vartojant klopido­gre­lį (vieną arba kartu su ASR) gali ilgiau kraujuoti ir kad jis praneštų gydytojui apie bet kokią neįprastą (pagal vietą arba trukmę) kraujavimą.

600 mg klopido­gre­lio prisotinimo dozės vartojimas nerekomenduojamas pacientams, kuriems yra ūminis vainikinių arterijų sindromas be ST segmento pakilimo ir, kurie yra 75 metų ar vyresni, kadangi tokiems pacientams yra didesnė kraujavimo rizika.

Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP)

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

Įgyta hemofilija

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

Neseniai buvęs išeminis insultas

- Įvadinis gydymas

- Jei pacientą ištiko mažasis II arba vidutinę ar didelę cerebrovaskulinio reiškimo riziką keliantis PSIP, dvigubą antitrombocitinį gydymą (klopidogreliu ir ASR) būtina pradėti ne vėliau kaip per 24 valandas nuo reiškimo pasireiškimo pradžios.
- Duomenų apie trumpalaikio dvigubo antitrombocitinio gydymo naudą ir riziką ūminiam mažajam II arba vidutinę ar didelę riziką keliančiam PSIP pasireiškus pacientams, kuriems buvo pasireiškęs intrakranijinis (netrauminis) kraujavimas, nėra.
- Pacientams, kuriems pasireiškia kitoks, nei mažasis II, monoterapiją klopidogreliu būtina pradėti tik praėjus pirmosioms 7 dienoms po reiškimo pasireiškimo.
- *Pacientai, kuriuos ištiko ne mažasis II (NIHSS > 4)*
Kadangi stokojama duomenų, dvigubas antitrombocitinis gydymas nerekomenduojamas (žr. 4.1 skyrių).
- *Neseniai ištikęs mažasis II arba vidutinę ar didelę riziką keliantis PSIP pacientams, kuriems yra skirtina arba planuojama intervencija*
Duomenų, paremiančių dvigubo antitrombocitinio gydymo skyrimą pacientams, kuriems yra taikytinas gydymas atliekant miego arterijos endarterektomiją ar intravaskulinę trombektomiją, arba pacientams, kuriems planuojama trombolizė ar gydymas antikoaguliantais, nėra. Esant tokioms situacijoms, dvigubas antitrombocitinis gydymas nerekomenduojamas.

Cytochromas P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika. Pacientams, kurių CYP2C19 metabolizmas yra menkas, vartojant klopidogrelį rekomenduojamomis dozėmis, aktyvaus klopidogrelio metabolito susidaro mažiau ir jo poveikis trombocitų funkcijai būna silpnesnis. Tyrimų pagalba galima nustatyti paciento CYP2C19 genotipą.

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

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

CYP2C8 substratai

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

Kryžminės reakcijos vartojant tienopiridinų

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

Inkštų sutrikimas

Pacientų, kurių inkštų veikla sutrikusi, gydymo klopidogreliu patirties yra nedaug, todėl juos klopidogreliu reikia gydyti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų sutrikimas

Nedidelė patirtis ir gydant pacientus, kurių kepenų veikla vidutiniškai sutrikusi. Tokiems pacientams gali būti dažniau hemoraginė diatezė, todėl klopidogreliu juos reikia gydyti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Grepid sudėtyje yra laktozės.

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

Geriamieji antikoagulantai. Kartu vartoti klopidogrelį ir geriamųjų antikoagulantų nerekomenduojama, nes gali sustiprėti kraujavimas (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, ilgai gydomiems varfarinu, klopidogrelio vartojimas 75 mg per parą nepakeitė S-varfarino farmakokinetikos arba Tarptautinio Normalizuoto Santykio (angl. INR). Tačiau klopidogrelio vartojimas kartu su varfarinu padidina kraujavimo riziką dėl savarankiškų poveikių hemostazei.

Glikoproteino IIb/IIIa inhibitoriai. Pacientams, gydomiems glikoproteino IIb/IIIa inhibitoriais, klopidogrelį reikia vartoti atsargiai, (žr. 4.4 skyrių).

Acetilsalicilo rūgštis (ASR). ASR nekeičia klopidogrelio slopinamos trombocitų agregacijos, kurią sukelia ADP, tačiau klopidogrelis stiprina ASR poveikį kolageno sukeltai trombocitų agregacijai. Vis dėlto kartu su klopidogreliu vieną parą dukart pavartojus po 500 mg ASR, klopidogrelis sukeltas kraujavimo laiko pailgėjimas reikšmingai nepadidėja. Galima farmakodinaminė klopidogrelis ir acetilsalicilo rūgštis sąveika, dėl jos gali padidėti kraujavimo pavojus. Taigi šiuos vaistinius preparatus kartu vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių). Nepaisant to, klopidogrelis ir ASR kartu buvo vartoti iki vienerių metų (žr. 5.1 skyrių).

Heparinas. Atliekant sveikų žmonių klinikinį tyrimą, dėl vartojamo klopidogrelis nereikėjo mažinti heparino dozės, klopidogrelis nekeitė heparino poveikio kraujo krešumui. Kartu vartojamas heparinas nekeitė klopidogrelis slopinamojo poveikio trombocitų agregacijai. Vis dėlto galima klopidogrelis ir heparino farmakodinaminė sąveika, didinanti kraujavimo pavojų, todėl šie vaistiniai preparatai kartu vartotini atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Tromboliziniai vaistiniai preparatai. Kartu vartojamų klopidogrelis, specifiskai fibriną veikiančių bei kitokių trombolizinių vaistinių preparatų ir heparino grupės preparatų saugumas vertintas tyrimo, kuriame dalyvavo ūmaus miokardo infarkto ištikti pacientai, metu. Kliniskai reikšmingo kraujavimo atsiradimo dažnumas buvo panašus į nustatytą kartu vartojant trombolizinių vaistinių preparatų ar heparino ir ASR (žr. 4.8 skyrių).

NVNU. Kliniskai tiriamiems sveikiems savanoriams, kartu vartojusiems klopidogrelį ir naprokseną, didėjo slaptasis kraujavimas iš virškinimo trakto. Tačiau sąveikos su kitais NVNU tyrimų neatlikta, todėl kol kas neaišku, ar kraujavimo iš virškinimo trakto pavojų didina visi NVNU. Dėl to NVNU (įskaitant Cox-2 inhibitorius) ir klopidogrelį kartu vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

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

Derinimas su kitais vaistiniais preparatais.

CYP2C19 induktoriai

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

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

CYP2C19 inhibitoriai

Kadangi CYP2C19 iš dalies verčia klopidogrelį jo veikliu metabolitu, tikėtina, kad šio fermento aktyvumą slopinančių vaistinių preparatų vartojimas gali sumažinti veiklaus klopidogrelio metabolito koncentraciją. Klinikinė šios sąveikos reikšmė nežinoma. Atsargumo dėlei neturėtų būti skatinama kartu vartoti stiprių ar vidutinio stiprumo CYP2C19 inhibitorių (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

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

Protonų siurblio inhibitoriai (PSI).

Vartojant omeprazolą 80 mg kartą per parą kartu su klopidogreliu tuo pačiu metu arba su 12 valandų pertrauka tarp šių dviejų vaistinių preparatų vartojimo, sumažėja aktyvaus klopidogrelio metabolito ekspozicija 45 % (vartojant įsotinimo dozę) ir 40 % (vartojant palaikomąją dozę). Tai buvo susiję su trombocitų agregacijos slopinimo sumažėjimu 39 % (vartojant įsotinimo dozę) ir 21 % (vartojant palaikomąją dozę). Tikėtina, kad ezomeprazolas su klopidogreliu sąveikauja panašiai.

Stebėjimo ir klinikinių tyrimų metu gauti prieštaringi duomenys dėl šios farmakokinetinės (FK) ir farmakodinaminės (FD) sąveikos klinikinės reikšmės pagrindinių širdies ir kraujagyslių reiškinų atsiradimui. Atsargumo dėlei neturėtų būti skatinama kartu vartoti omeprazolo ar ezomeprazolo (žr. 4.4 skyrių).

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

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

Nėra įrodymų, kad kiti skrandžio sulčių rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai, tokie kaip H₂ blokatoriai (išskyrus cimetidiną, kuris yra CYP2C19 inhibitorius) ar antacidiniai preparatai veikia klopidogrelio antitrombocitinį aktyvumą.

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

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems taikyta ritonaviru arba kobicistatu sustiprinta ART, nustatytas reikšmingai silpnesnis trombocitų agregacijos slopinimas. Nors klinikinė tokių duomenų reikšmė nėra žinoma, gauta spontaninių pranešimų apie ritonaviru sustiprinta ART gydytus ŽIV infekuotus pacientus, kuriems, pašalinus kraujagyslės obstrukciją, pasireiškė pakartotinės okliuzijos reiškinų arba pasireiškė trombozinių reiškinų taikant įsotinamąjį gydymą klopidogreliu. Kartu vartojant klopidogrelį ir ritonavirą, vidutinis trombocitų agregacijos slopinimas gali susilpnėti. Todėl nerekomenduojama klopidogrelio vartoti kartu su sustiprinta ART.

Kiti vaistiniai preparatai

Klopidogrelio ir kitų vaistinių preparatų galimai farmakodinaminei ir farmakokinetinei sąveikai nustatyti atlikta keletas kitų klinikinių tyrimų. Vartojant klopidogrelį su atenololiu, nifedipinu arba abiem šiais vaistiniais preparatais kartu, kliniškai svarbios farmakodinaminės sąveikos nepastebėta. Klopidogrelio farmakodinaminiam aktyvumui taip pat nedarė reikšmingos įtakos kartu su juo vartojamas fenobarbitalis ar estrogenai.

Klopidogrelis nekeitė kartu vartojamo digoksino ar teofilino farmakokinetikos. Antacidiniai vaistiniai preparatai nekeitė klopidogrelio absorbcijos.

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

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

Be aprašytosios specifinės vaistinių preparatų sąveikos, klopido­grelio sąveikos tyrimų su kitais vaistiniais preparatais, dažnai vartojamais aterotrombozinei ligai gydyti, neatlikta. Tačiau klopido­grelio klinikiniuose tyrimuose dalyvavę pacientai buvo gydomi įvairiais vaistiniais preparatais, iš jų diuretikais, beta adrenoblokatoriais, AKF inhibitoriais, kalcio antagonistais, cholesterolio koncentraciją mažinančiais, vainikines kraujagysles plečiančiais vaistiniais preparatais, taip pat vaistiniais preparatais nuo diabeto (įskaitant insuliną), epilepsijos, GPIIb/IIIa antagonistais; kliniškai svarbios nepageidaujamos sąveikos nepastebėta.

Kaip ir vartojant kitų geriamųjų P2Y₁₂ inhibitorių, kartu skiriant opioidų agonistų gali sulėtėti ir sumažėti klopido­grelio absorbcija, tikriausiai dėl sulėtėjusio skrandžio išsituštinimo. Klinikinė tokio poveikio reikšmė nežinoma. Jei yra ūminis koronarinis sindromas ir pacientui reikia tuo pat metu skirti morfino ar kitų opioidų agonistų, rekomenduojama apsvastyti parenterinio antitrombocitinio vaistinio preparato skyrimo galimybę.

Rozuvastatinas:

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Kadangi nėra klinikinių duomenų apie nėščiujų gydymą klopido­greliu, atsargumo dėlei nėštumo metu šio vaistinio preparato geriau nevartoti.

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

Žindymas

Ar klopido­grelio išsiskiria su moters pienu, nežinoma. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad klopido­grelio su pienu išsiskiria. Atsargumo dėlei Grepid vartojimo laikotarpiu maitinimo krūtimi tęsti nerekomenduojama

Vaisingumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad klopido­grelis vaisingumo neveikia.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Klopido­grelis gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klopido­grelio saugumas vertintas tiriant daugiau nei 44 000 pacientų, dalyvavusių klinikiniuose tyrimuose, iš jų daugiau nei 12 000 pacientų gydėsi 1 metus ar ilgiau. Bendrai paėmus, CAPRIE tyrimo metu 75 mg klopido­grelio paros dozės toleravimas buvo panašus kaip ir 325 mg ASR paros dozės ir nepriklausė nuo amžiaus, lyties ar rasės. Duomenys apie kliniškai svarbias pastebėtas nepageidaujamas reakcijas CAPRIE, CURE, CLARITY ir COMMIT tyrimų metu pateikti toliau. Be klinikinių tyrimų patirties, buvo gauti ir spontaniai pranešimai apie nepageidaujamas reakcijas.

Kraujavimas yra dažniausia nepageidaujama reakcija, pastebėta tiek klinikinių tyrimų metu, tiek ir vaistiniam preparatui jau esant rinkoje. Šiuo atveju kraujavimas dažniausiai būdavo pastebėtas pirmąjį gydymo mėnesį.

CAPRIE tyrimo duomenimis, bendrasis kraujavimų dažnumas gydant arba klopidogreliu, arba ASR buvo 9,3 %. Stiprių kraujavimų dažnis buvo panašus gydant klopidogreliu ir ASR.

CURE tyrimo duomenimis, per pirmąsias 7 dienas po vainikinių arterijų šuntavimo operacijų stiprių kraujavimų nepadaugėjo, kai gydymas klopidogreliu ir ASR buvo nutrauktas daugiau kaip prieš 5 dienas iki operacijos. Kai likus 5 dienoms iki šuntavimo operacijos toliau buvo gydoma, gausiai kraujavo 9,6 % klopidogreliu ir ASR bei 6,3 % placebo ir ASR gydytų pacientų.

CLARITY klinikinio tyrimo metu tiriamųjų, vartojusių klopidogrelį ir ASR, grupėje bet koks kraujavimas buvo nustatytas dažniau, negu placebo ir ASR vartojusių grupėje. Stipraus kraujavimo dažnis šiose grupėse buvo panašus. Tai atitiko ir pacientų pogrupiuose, į kuriuos jie buvo suskirstyti pagal charakteristikas, buvusias prieš pradėdant tyrimą, ir pagal fibrinolizinį gydymą ar gydymą heparinu.

COMMIT klinikiniame tyrime stipraus kraujavimo ne į smegenis ir kraujavimo į smegenis bendrasis dažnis abiejose grupėse buvo mažas ir panašus.

ACTIVE-A klinikiniame tyrime stipraus kraujavimo dažnis buvo didesnis klopidogrelį ir ASR vartojusių grupėje nei vartojusių placebo ir ASR (atitinkamai 6,7 % ir 4,3 %). Stiprus kraujavimas abiejose grupėse dažniausiai buvo ekstrakranijinės kilmės (5,3 % klopidogrelį ir ASR vartojusių grupėje; 3,5 % placebo ir ASR vartojusių grupėje). Intrakranijinis kraujavimas buvo dažnesnis klopidogrelį ir ASR vartojusių grupėje lyginant su placebo ir ASR grupe (atitinkamai 1,4 % ir 0,8 %). Abiejose grupėse mirtino kraujavimo (1,1 % klopidogrelį ir ASR vartojusių grupėje ir 0,7 % placebo ir ASR grupėje) ir hemoraginio insulto (atitinkamai 0,8 % ir 0,6 %) statistiškai reikšmingo dažnių skirtumo nepastebėta.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios arba klinikinių tyrimų metu, arba pastebėtos vaistiniam preparatui esant rinkoje, pateiktos toliau lentelėje. Jų dažnis vertintas taip: dažnas ($\geq 1/100$, $< 1/10$), nedažnas ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), retas ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemų klasė	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas, dažnis nežinomas*
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija	Neutropenija, įskaitant sunkią neutropeniją	Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP) (žr. 4.4 skyrių), aplastinė anemija, pancitopenija, agranulocitozė, sunki trombocitopenija, įgyta hemofilija, granulocitopenija, mažakraujystė.
Širdies sutrikimai				<i>Kounis</i> sindromas (vazospastinė alerginė krūtinės angina / alerginis miokardo infarktas), pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijai į klopidogrelį*

Organų sistemų klasė	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas, dažnis nežinomas*
Imuninės sistemos sutrikimai				Seruminė liga, anafilaktoidinės reakcijos, kryžminės padidėjusio jautrumo vaistiniam preparatui reakcijos vartojant tienopiridinų (pvz., tiklopidino, prazugrelio) (žr. 4.4 skyrių)*, insulino autoimuninis sindromas, kuris gali sukelti sunkią hipoglikemiją, ypač HLA DRA4 potipį turintiems pacientams (jis dažnesnis japonų populiacijoje)*
Psichikos sutrikimai				Haliucinacijos, sumišimas
Nervų sistemos sutrikimai		Kraujavimas į kaukolės ertmę (kai kurie atvejai buvo mirtini), galvos skausmas, parestezija, svaigulys		Skonio jutimo sutrikimai, ageuzija
Akių sutrikimai		Kraujavimas akyse (junginėje, akies obuolyje, tinklainėje).		
Ausų ir labirintų sutrikimai			Galvos sukimasis	
Kraujagyslių sutrikimai	Hematoma			Sunkus kraujavimas, kraujavimas iš operacinės žaizdos, vaskulitas, hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kraujavimas iš nosies			Kraujavimas kvėpavimo sistemoje (kraujas skrepliuose, kraujavimas plaučiuose), bronchų spazmas, intersticinis pneumonitas, eozinofilinė pneumonija
Virškinimo trakto sutrikimai	Kraujavimas virškinimo trakte, viduriavimas, pilvo skausmas, dispepsija	Skrandžio opa ir dvylikapirštės žarnos opa, gastritas, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, vidurių pūtimas	Kraujavimas retroperitoniniame tarpe	Kraujavimas virškinimo trakte ir retroperitoniniame tarpe (kai kuriais atvejais pasibaigęs mirtimi), pankreatitas, kolitas (įskaitant opinį ar limfocitinį kolitą), stomatitas.
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				Ūmus kepenų funkcijos nepakankamumas, hepatitas, nenormalūs kepenų veiklos tyrimų rezultatai.
Odos ir	Kraujosruvos	Išbėrimas,		Pūslinis dermatitas (toksinė

Organų sistemų klasė	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas, dažnis nežinomas*
poodinio audinio sutrikimai		niežulys, kraujavimas odoje (purpura)		epidermio nekrozė, <i>Stevens Johnson</i> sindromas, daugiaformė eritema, ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė (ang. <i>acute generalised exanthematous pustulosis</i> , AGEP)), angioedema, vaistinių preparatų sukeltas padidėjusio jautrumo sindromas, vaistinių preparatų sukeltas išbėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (<i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i> , DRESS), eritematozinis išbėrimas arba ekfoliacija, dilgėlinė, egzema, paprastoji kerpligė.
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai			Ginekomastija	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				Kraujavimas į skeletą ar raumenis (hemartrozė), artritas, sąnarių skausmas, raumenų skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Hematurija		Glomerulonefritas, padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje,
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Kraujavimas dūrio vietoje			Karščiavimas
Tyrimai		Pailgėjęs kraujavimo laikas, sumažėjęs neutrofilų skaičius, sumažėjęs trombocitų skaičius		

* Informacija, susijusi su klopidoireliu, kurios dažnis „nežinomas“.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priedenurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9. Perdozavimas

Pavartojus per didelę klopidogrelio dozę, gali pailgėti kraujavimo laikas ir prasidėti nenormalus kraujavimas. Pastebėjus kraujavimą reikia pradėti tinkamą gydymą.

Klopidogrelio farmakologinio antidoto nėra. Jei reikia nedelsiant koreguoti pailgėjusį kraujavimo laiką, klopidogrelio poveikį gali pašalinti trombocitų perpylimas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: trombocitų agregacijos inhibitoriai, išskyrus hepariną. ATC kodas: B01AC/04.

Veikimo mechanizmas

Klopidogrelis yra vaistinio preparato pirmtakas, kurio vienas iš metabolitų slopina trombocitų agregaciją. Klopidogrelis CYP450 fermento pagalba verčiamas veikliu jo metabolitu, kuris slopina trombocitų agregaciją. Klopidogrelis pasirinktinai slopina adenzindifosfato (ADP) jungimąsi prie trombocitų P2Y₁₂ receptorių, ADP negali aktyvinti GPIIb/IIIa kompleksą, dėl to slopinama trombocitų agregacija.

Dėl negrįžtamo jungimosi, paveikti trombocitai pakinta visai jų gyvavimo trukmei (apytiksliai 7-10 parų) ir trombocitų veikla sunormalėja tik pasigaminus naujiems trombocitams. Blokuodamas trombocitų aktyvinimą atsipalaidavusiu ADP, klopidogrelis slopina ir kitų agonistų sukeltą trombocitų agregaciją.

Kadangi veiklus klopidogrelio metabolitas susidaro fermentų CYP450 pagalba (kai kurie jų yra polimorfiniai arba gali būti slopinami kitų vaistinių preparatų), todėl ne visiems pacientams trombocitų agregacija bus tinkamai slopinama.

Farmakodinaminis poveikis

75 mg klopidogrelio paros dozė labai slopina ADP sukeltą trombocitų agregaciją jau pirmąją parą. Ją vartojant kartotinai šis poveikis stiprėja ir nusistovi 3-7 dieną. Kai poveikis yra nusistovėjęs, 75 mg paros dozė nuslopina agregaciją vidutiniškai 40-60 %. Nutraukus gydymą per 5 dienas trombocitų agregacija ir kraujavimo laikas dažniausiai palaipsniui grįžta į pradinį lygį.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klopidogrelio saugumas ir veiksmingumas buvo vertintas 7 dvigubai aklų klinikinių tyrimų metu, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 100 000 pacientų: CAPRIE tyrimas, kuriuo palyginti klopidogrelis ir ASR, ir CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT ir ACTIVE-A tyrimai, kuriais palyginti klopidogrelis ir placebo, abu vaistinius preparatus skiriant kartu su ASR ir kitu standartiniu gydymu.

Nesenas miokardo infarktas (MI), neseniai įvykęs insultas ar nustatyta periferinių arterijų liga

Atliekant CAPRIE tyrimą gydyti 19 185 pacientai, kuriems buvo aterotrombozė: neseniai įvykęs miokardo infarktas (< 35 dienos) arba išeminis insultas (prieš 7 ar daugiau dienų, bet mažiau negu prieš 6 mėnesius) arba nustatyta periferinių arterijų liga (PAL). Visi klinikinio stebėjimo dalyviai buvo randomizuoti: 1-3 metus viena dalis pacientų kasdien gėrė 75 mg klopidogrelio, kita dalis - 325 mg ASA. Dauguma pacientų pirmosiomis dienomis po ūminio miokardo infarkto buvo gydyti ASR.

Klopidogrelis reikšmingai mažina naujų išeminių reiškinių (miokardo infarkto, išeminio insulto ir mirčių nuo kraujagyslių ligų) dažnumą, lyginant su ASR. Atliekant analizę paaiškėjo, kad klopidogreliu gydytiems pacientams buvo 939, o ASR gydytiems pacientams – 1 020 reiškinių (santykinis rizikos sumažėjimas (SRS) 8,7 % [95 % PI: 0,2-16,4]; p=0,045); tai reiškia, kad iš 1 000 pacientų, gydytų dvejus metus, papildomai 10 pacientų (PI: 0-20) buvo apsaugoti nuo naujo išeminio

reiškinių. Bendrojo mirtingumo, kaip antrinio kriterijaus, analizės duomenimis, reikšmingo skirtumo tarp klopidogrelio ir ASR nepastebėta (atitinkamai 5,8 % ir 6,0 %).

Analizuojant pogrupius pagal ligas (miokardo infarktą, išeminį insultą ir PAL), didžiausias teigiamas poveikis (statistiškai reikšmingas; $p=0,003$) nustatytas pacientams, sirgusiems PAL (ypač tiems, kurie buvo sirgę ir miokardo infarktu) (SRS = 23,7 %, PI nuo 8,9 iki 36,2), ir mažesnis (reikšmingai nesiskyręs nuo ASR) – insultu sirgusiems pacientams (SRS = 7,3 %, PI nuo -5,7 iki 18,7 [$p=0,258$]). Pacientų, kuriuos neseniai buvo ištikęs miokardo infarktas, gydymas klopidogreliu buvo ne toks veiksmingas kaip ASR, bet skirtumas statistiškai nereikšmingas (SRS = -4,0 %, PI nuo -22,5 iki 11,7 [$p=0,639$]). Be to, pogrupių pagal amžių analizė parodė, kad teigiamas klopidogrelio poveikis vyresniems kaip 75 metų pacientams buvo mažesnis negu 75 metų ir jaunesniems pacientams.

Kadangi CAPRIE tyrimu nebuvo siekiama vertinti įvairių pogrupių pacientų gydymo veiksmingumo, neaišku, ar nustatyti santykinio rizikos sumažėjimo skirtumai tikri, ar atsitiktiniai.

Ūminis vainikinių arterijų sindromas

CURE tyrimas apėmė 12 562 pacientus, kuriems buvo nesusijęs su ST tarpo pakilimu ūminis vainikinių arterijų sindromas (nestabili krūtinės angina arba miokardo infarktas, nesusijęs su Q banga) ir nuo paskutinio krūtinės skausmo priepuolio ar išemijos simptomų pradžios nebuvo praėjusios 24 valandos. Pacientams turėjo būti EKG pokyčių, rodančių naują išemiją, arba bent dukart padidėjęs, palyginti su viršutine normos riba, širdies fermentų ar troponino I arba T kiekis. Randomizuoti pacientai buvo gydomi klopidogreliu (pristotinio 300 mg doze, paskui po 75 mg per parą) ir ASR (75-325 mg kartą per parą) (6 259 pacientai) arba placebo ir ASR (6 303 pacientai) kartu su įprastiniais vaistiniais preparatais. Gydymo trukmė – iki vienerių metų. Atliekant CURE tyrimą 823 pacientai (6,6 %) taip pat buvo gydomi GPIIb/IIIa receptorių antagonistais. Hepariniais gydyti daugiau kaip 90 % pacientų; šis gydymas reikšmingai nekeitė santykinio kraujavimų dažnumo, būdingo klopidogreliu ir placebo gydytų pacientų grupėms.

Klopidogreliu gydytų pacientų, kuriems nustatyta pagrindinė vertinamoji baigtis [kardiovaskulinė (KV) mirtis, miokardo infarktas (MI) arba insultas], buvo 582 (9,3 %), o placebo gydytų pacientų – 719 (11,4 %); santykinė rizika klopidogreliu gydytiems pacientams sumažėjo 20 % (95 % PI 10-28 %, $p=0,00009$) (santykinė rizika sumažėjo 17 %, kai pacientai buvo gydomi konservatyviai, 29 % – kai buvo atliekama perkutaninė transluminalinė vainikinė angioplastika (PTCA) su stentu ar be jo, ir 10 % – kai buvo atliekama vainikinių arterijų šuntavimo operacija (CABG)). Per 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 ir 9-12 tyrimo mėnesius naujų širdies ir kraujagyslių reiškinių (pagrindinės vertinamosios baigties) buvo išvengta, t. y. santykinė rizika sumažėjo atitinkamai 22 % (PI: 8,6-33,4), 32 % (PI: 12,8-46,4), 4 % (PI: -26,9-26,7), 6 % (PI: -33,5-34,3) ir 14 % (PI: -31,6-44,2). Taigi po 3 mėnesių palankus gydymo klopidogreliu ir ASR pageidaujami pokyčiai toliau nedidėjo, o kraujavimų pavojus liko (žr. 4.4 skyrių).

CURE tyrimo duomenimis, klopidogrelio vartojimas sumažino poreikį gydyti trombolizininiais vaistiniais preparatais (SRS = 43,3 %, PI: 24,3-57,5 %) ir GPIIb/IIIa inhibitoriais (SRS = 18,2 %, PI: 6,5-28,3 %).

Pacientų, kuriems nustatyta kompleksinė pagrindinė vertinamoji baigtis (KV mirtis, MI, insultas arba gydymui atspari išemija), klopidogreliu gydytų grupėje buvo 1 035 (16,5 %), o placebo gydytų grupėje – 1 187 (18,8 %); santykinė rizika klopidogreliu gydytiems pacientams sumažėjo 14 % (95 % PI 6-21 %, $p=0,0005$). Ši nauda daugiausia priklausė nuo statistiškai reikšmingo MI atvejų sumažėjimo [287 atvejai (4,6 %) klopidogreliu gydytų pacientų grupėje ir 363 atvejai (5,8 %) placebo gydytų pacientų grupėje]. Įtakos pakartotinės hospitalizacijos dėl nestabilios krūtinės anginos dažnumui nepastebėta.

Rezultatai, nustatyti vertinant pagal įvairius rodiklius (pvz., nestabilią krūtinės anginą arba MI be Q bangos, mažą ir didelę riziką lygi, cukrinį diabetą, revaskuliarizacijos būtinumą, amžių, lytį ir kitus), atitiko pagrindinės analizės rezultatus. 2172 pacientų (17 % visų CURE dalyvavusių pacientų), kuriems buvo įstatytas stentas (Stent-CURE), duomenų post-hoc analizė parodė, kad klopidogreliu

gydytiems pacientams pasireiškė reikšmingas reliatyvus rizikos sumažėjimas (RRS), palyginti su placebo vartojusiais pacientais: 26,2 %, vertinant pagrindinę baigtį (mirtį nuo širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų, MI, insultą), bei 23,9 %, vertinant antrinę baigtį (mirtį nuo širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų, MI, insultą ar į gydymą nereaguojančią išemiją). Be to, minėtiems pacientams nekilo jokių ypatingų problemų dėl klopidogrelio saugumo. Duomenys, gauti analizuojant šio pogrupio pacientus, atitiko bendrus tyrimo rezultatus.

Klopidogrelio nauda nepriklausė nuo kito neatidėliotino ar ilgalaikio širdies ir kraujagyslių ligos gydymo (pvz., heparino arba MMMH, GPIIb/IIIa antagonistų, lipidų koncentraciją mažinančių vaistinių preparatų, beta adrenoblokatorių, AKF inhibitorių). Klopidogrelio efektyvumas taip pat nepriklausė nuo ASR dozės (75-325 mg kartą per parą).

Klopidogrelio saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems ūminiu MI su ST segmento pakilimu, buvo vertintas 2 randomizuotuose, placebo kontroliuojamuose, dvigubai akluose klinikiniuose tyrimuose *CLARITY* ir *COMMIT*.

Į *CLARITY* tyrimą buvo įtraukti 3491 pacientas, kuriems nuo MI su ST pakilimu pradžios buvo praėję ne daugiau kaip 12 valandų ir kuriems buvo planuojama skirti gydymą trombolize. Pacientai gavo klopidogrelį (300 mg prisotinimo dozė, po to 75 mg dozė vieną kartą per parą, n=1 752) arba placebo (n=1 739), kartu su abiem vaistiniais preparatais skiriant ASR (nuo 150 iki 325 mg prisotinimo dozė, po to nuo 75 iki 162 mg dozė per parą), fibrinolizinį preparatą ir, kai tiko, hepariną. Pacientai buvo stebimi 30 dienų. Pirminis tyrimo tikslas (pagrindinė vertinamoji baigtis) buvo arba angiogramoje prieš išmetimą matomas infarktą sukėlusios užsikimšusios arterijos vaizdas, arba mirties, arba prieš vainikinių arterijų angiografiją pasikartojusio MI atvejis. Pacientams, kurie nepergyveno angiografijos, pirminis tyrimo tikslas buvo mirtis arba iki aštuntosios dienos ar iki išrašymo iš ligoninės pasikartojęs MI. 19,7 % pacientų populiacijos buvo moterys, 29,2 % - 65 metų ir vyresni tiriamieji. 99,7 % pacientų gavo fibrinolitikų (fibrinui specifinius 68,7 %, fibrinui nespecifinius 31,1 %), 89,5 % - hepariną, 78,7 % - betablokatorių, 54,7 % - AKF inhibitorių ir 63 % - statinų.

Penkiolikai procentų (15,0 %) pacientų klopidogrelį gavusiųjų grupėje ir 21,7 % pacientų placebo gavusiųjų grupėje buvo nustatytas pirminis tyrimo tikslas (pagrindinė vertinamoji baigtis), o tai rodo 6,7 % absoliutų sumažėjimą ir 36 % persvarą klopidogrelio naudai (95 % PI: 24,47 %; p<0,001). Daugiausia tai susiję su infarktą sukėlusios užsikimšusios arterijos atvejų sumažėjimu. Ši nauda buvo tokia pat visuose prespecifiniuose pacientų pogrupiuose, tarp jų pagal pacientų amžių ir lytį, infarkto vietą arba vartotos fibrinolizės ar heparino tipą.

Į 2x2 faktorialo modelio klinikinį tyrimą *COMMIT* buvo įtraukti 45 852 pacientai, kuriems nuo įtariamo MI su jį patvirtinančiais EKG pakitimais (pvz., ST pakilimas, ST nusileidimas ar kairiosios Hiso pluošto šakos blokada) simptomų pradžios buvo praėjusios ne daugiau kaip 24 valandos. Pacientai 28 dienas arba iki išrašymo iš ligoninės gavo klopidogrelį (75 mg per parą, n=22 961) arba placebo (n=22 891) kartu su ASR (162 mg per parą). Pirminiai tyrimo tikslai (pagrindinės vertinamosios baigtys) buvo bet kokios priežasties nulemta mirtis ir pirmasis kartotinio infarkto, insulto ar mirties pasireiškimas. 27,8 % tiriamųjų buvo moterys, 58,4 % - 60 metų ir vyresni pacientai (26 % - 70 metų ir vyresni), 54,5 % pacientų gavo fibrinolitikų.

Klopidogrelis reikšmingai sumažino bet kokios priežasties nulemtos mirties santykinę riziką iki 7 % (p=0,029), kartotinio infarkto, insulto ar mirties derinio santykinę riziką iki 9 % (p=0,002), o tai rodo atitinkamai 0,5 % ir 0,9 % absoliutų sumažėjimą. Ši nauda nepriklauso nuo amžiaus, lyties ar fibrinolitikų vartojimo ir buvo stebima jau po 24 valandų.

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

Gydymo keitimas klopidogreliu kartu su aspirinu (acetilsalicilo rūgštimi) vietoj stipresnio poveikio P2Y₁₂ receptorių inhibitoriaus po ūminės ŪVAS fazės tirtas dviejų atsiktinių imčių tyrėjų inicijuotų tyrimų (TIT), TOPIC ir TROPICAL-ACS metu, vertinant klinikinių baigčių duomenis.

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

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

Į šį tyrėjo inicijuotą atsitiktinių imčių atvirą tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems pasireiškė ŪVAS ir kuriems reikėjo atlikti perkutaninę vainikinių arterijų intervenciją (PVAI). Aspiriną ir stipresnį P2Y₁₂ blokatorių vartojantys pacientai, kuriems neatsirado nepageidaujama reiškinių, vietoj minėtų vaistinių preparatų pradėjo vartoti fiksuotą dozių aspirino ir klopidoirelio derinį (susilpnintas dvigubas antitrombocitinis gydymas (DATG)) arba tęsė tokį patį gydymą (nekeistas DATG).

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

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

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

Į šį atsitiktinių imčių atvirą tyrimą buvo įtraukti 2 610 pacientų, kuriems buvo ŪVAS su teigiamais biožymenimis ir buvo atlikta sėkminga PVAI. Pacientai buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir vartojo arba 5 mg arba 10 mg prazugrelio per parą (0-14 dienomis) (n=1 306), arba 5 mg arba 10 mg prazugrelio per parą (0-7 dienomis), vėliau gydymą silpninant ir vartojant 75 mg klopidoirelio per parą (8-14 dienomis) (n=1 304) kartu su ASR (< 100 mg per parą). 14 dieną buvo atliktas trombocitų funkcijos tyrimas (PFT). Vien prazugreliu gydyti pacientai jo vartojimą tęsė 11,5 mėnesio.

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

Pagrindinė vertinamoji baigtis (sudėtinis kardiovaskulinės mirties, MI, insulto ir ≥ 2 klasės kraujavimo pagal BARC klasifikaciją dažnis per 12 mėnesių) buvo pasiekta ir parodė poveikio nenusileidimą (angl. *non-inferiority*): reiškinys atsirado devyniasdešimt penkiems pacientams (7 %)

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

Dvigubas antitrombocitinis gydymas (DATG) ištikus ūminiam nedideliam II ar vidutinei ar didelei cerebrovaskulinio reiškinio rizikai keliančiam PSIP

DATG (vartojant klopidoirelio ir ASR derinį) insulto profilaktikai po ūminio mažojo II arba vidutinę ar didelę riziką keliančiam PSIP buvo vertinamas dviejų atsitiktinių imčių tyrėjų inicijuotų tyrimų (TIT) CHANCE ir POINT metu, renkant ir klinikinio saugumo, ir veiksmingumo baigčių duomenis.

CHANCE (Klopidoirelis didelės rizikos pacientams, kuriems pasireiškė ūminis negalios nesukeliantis smegenų kraujagyslių reiškinys, angl. *Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events*)

Į šį atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, daugiacentrį, placebo kontroliuotą klinikinį tyrimą buvo įtraukta 5 170 Kinijos pacientų, kuriuos ištiko ūminis PSIP (ABCD2 įvertis ≥ 4) arba ūminis mažasis insultas (NIHSS ≤ 3). Abiejų grupių pacientai 1-ąją parą vartojo nekoduotą ASR (dozė svyravo nuo 75 mg iki 300 mg gydančio gydytojo sprendimu). Pacientai, atsitiktine tvarka priskirti klopidoirelio–ASR grupei, vartojo įsotinamąją 300 mg klopidoirelio dozę 1-ąją parą ir po to laikotarpiu nuo 2-osios iki 90-osios paros vartojo 75 mg klopidoirelio paros dozę bei laikotarpiu nuo 2-osios iki 21-osios paros vartojo 75 mg ASR paros dozę. Pacientai, atsitiktine tvarka priskirti ASR grupei, laikotarpiu nuo 1-osios iki 90-osios paros vartojo placebo (vietoj klopidoirelio) bei laikotarpiu nuo 2-osios iki 90-osios paros vartojo 75 mg ASR paros dozę.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo naujas insulto reiškinys (išeminis ir hemoraginis) per pirmąsias 90 parų po ūminio mažojo II ar didelę riziką keliančio PSIP. Toks reiškinys atsirado 212 pacientų (8,2 %) klopidoirelio-ASR grupėje, palyginti su 303 pacientais (11,7 %) ASR grupėje (rizikos santykis [RS], 0,68; 95 % pasikliautinis intervalas [PI], 0,57-0,81; $P < 0,001$). II pasireiškė 204 pacientams (7,9 %) klopidoirelio-ASA grupėje, palyginti su 295 (11,4 %) ASR grupėje (RS, 0,67; 95 % PI, 0,56-0,81; $P < 0,001$). Hemoraginis insultas pasireiškė 8 pacientams kiekvienoje iš dviejų tyrimo grupių (0,3 % kiekvienoje grupėje). Vidutinio sunkumo ar sunkus kraujavimas atsirado septyniems pacientams (0,3 %) klopidoirelio-ASR grupėje ir aštuoniems pacientams (0,3 %) ASR grupėje ($P = 0,73$). Bet kokio kraujavimo dažnis buvo 2,3 % klopidoirelio-ASR grupėje, palyginti su 1,6 % ASR grupėje (RS, 1,41; 95 % PI, 0,95-2,10; $P = 0,09$).

POINT (Į trombocitus nukreiptas slopinimas pasireiškus naujam PSIP ar mažajam išeminiam insultui, angl. *Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke*)

Į šį atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, daugiacentrį, placebo kontroliuotą klinikinį tyrimą buvo įtrauktas 4 881 įvairių šalių pacientas, kurį ištiko ūminis PSIP (ABCD2 įvertis ≥ 4) ar mažasis insultas (NIHSS ≤ 3). Visi abiejų grupių pacientai vartojo nekoduotą ASR laikotarpiu nuo 1-osios iki 90-osios paros (50-325 mg, dozė priklausė nuo gydančio gydytojo sprendimo). Pacientai, atsitiktine tvarka priskirti klopidoirelio grupei, vartojo įsotinamąją 600 mg klopidoirelio dozę 1-ąją parą ir po to laikotarpiu nuo 2-osios iki 90-osios paros vartojo 75 mg klopidoirelio paros dozę. Pacientai, atsitiktine tvarka priskirti placebo grupei, laikotarpiu nuo 1-osios iki 90-osios paros vartojo placebo (vietoj klopidoirelio).

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo sudėtinė, ją sudarė didieji išemijos reiškiniai (II, MI ar mirtis nuo išeminio kraujagyslinio reiškinio) iki 90-osios paros. Ji pasireiškė 121 pacientui (5,0 %), kuris vartojo klopidoirelio ir ASR derinį, palyginti su 160 pacientų (6,5 %), kurie vartojo vien ASR (RS, 0,75; 95 % PI, 0,59-0,95; $P = 0,02$). Antrinė vertinamoji baigtis II pasireiškė 112 pacientų (4,6 %), kurie vartojo klopidoirelio ir ASR derinį, palyginti su 155 pacientais (6,3 %), kurie vartojo vien ASR (RS, 0,72; 95 % PI, 0,56-0,92; $P = 0,01$). Pagrindinė saugumo vertinamoji

baigtis didysis kraujavimas pasireiškė 23 iš 2 432 pacientų (0,9 %), kurie vartojo klopidogrelį ir ASR derinio, bei 10 iš 2 449 pacientų (0,4 %), kurie vartojo vien ASR (RS, 2,32; 95 % PI, 1,10-4,87; P = 0,02). Mažasis kraujavimas pasireiškė 40 pacientų (1,6 %), kurie vartojo klopidogrelį ir ASR derinio, bei 13 pacientų (0,5 %), kurie vartojo vien ASR (RS, 3,12; 95 % PI, 1,67-5,83; P = 0,001).

CHANCE ir POINT poveikio laiko atžvilgiu analizė

Vertinant veiksmingumą, palankaus poveikio DATG tęsiant ilgiau nei 21 parą, nebuvo. Buvo įvertintas didžiųjų išemijos reiškinių ir didžiojo kraujavimo pasiskirstymas laiko atžvilgiu pagal paskirtą gydymą, siekiant išanalizuoti DATG įtaką laiko atžvilgiu trumpalaikiu laikotarpiu.

1 lentelė. Didžiųjų išemijos reiškinių ir didžiojo kraujavimo pasiskirstymas laiko atžvilgiu pagal paskirtą gydymą CHANCE ir POINT tyrimų metu

		Reiškinų skaičius			
CHANCE ir POINT baigtys	Skirtas gydymas	Iš viso	1-oji savaitė	2-oji savaitė	3-oji savaitė
Didieji išemijos reiškiniai	ASR (n=5 035)	458	330	36	21
	KLP+ASR (n=5 016)	328	217	30	14
	Skirtumas	130	113	6	7
Didysis kraujavimas	ASR (n=5 035)	18	4	2	1
	KLP+ASR (n=5 016)	30	10	4	2
	Skirtumas	-12	-6	-2	-1

Prieširdžių virpėjimas

Atskiri ACTIVE programos klinikiniai tyrimai, ACTIVE-W ir ACTIVE-A, apėmė pacientus, sergančius prieširdžių virpėjimu (PV) ir turinčius mažiausiai vieną kraujagyslių reiškinių rizikos veiksnį. Remiantis įtraukimo kriterijais, į ACTIVE-W tyrimą gydytojai įtraukė pacientus, galinčius vartoti vitamino K antagonistus (VKA), tokius kaip varfariną. ACTIVE-A tyrimas apėmė pacientus, kurie negalėjo vartoti VKA, kadangi jie negalėjo arba nepageidavo taip gydytis.

ACTIVE-W tyrimas parodė, kad gydymas vitamino K antagonistais buvo veiksmingesnis nei klopidogrelis ir ASR.

ACTIVE-A (n=7 554) buvo multicentrinis, randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kurio metu buvo lyginama 75 mg klopidogrelio paros dozė vartojama kartu su ASR (n=3 772) ir placebo vartojamas kartu su ASR (n=3 782). Rekomenduojama ASR dozė buvo nuo 75 mg iki 100 mg per parą. Pacientai buvo gydomi iki 5 metų.

ACTIVE programos metu randomizuoti tie pacientai, kuriems buvo dokumentais pagrįstas PV, t.y. per paskutinius 6 mėnesius buvo nuolatinis PV arba mažiausiai 2 pasikartojantys PV epizodai ir kurie turėjo mažiausiai vieną iš šių rizikos veiksnių: vyresnis nei 75 metų amžius arba amžius nuo 55 iki 74 metų ir arba cukrinis diabetas, kurį reikia gydyti vaistiniais preparatais, arba dokumentais pagrįsti anksčiau buvęs MI ar vainikinių arterijų liga; gydyta sisteminė hipertenzija; buvęs insultas, buvęs praeinantis galvos smegenų išemijos priepuolis arba ne CNS sistemos embolija, kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas kai kairiojo skilvelio išmetimo frakcija < 45 %; arba dokumentais pagrįsta periferinių kraujagyslių liga. Vidutinis balas pagal CHADS₂ buvo 2,0 (svyravo nuo 0 iki 6).

Svarbiausi neįtraukimo kriterijai buvo 6 ankstesnių mėnesių laikotarpiu dokumentuota pepsinė opa, buvęs kraujavimas į smegenis, reikšminga trombocitopenija (trombocitų kiekis < 50 x 10⁹/l), būtinybė vartoti klopidogrelį ar geriamųjų antikoagulantų (GA) bei bet kurios iš dviejų medžiagų netoleravimas.

Septyniadesimt trys procentai (73 %) pacientų įtraukti į ACTIVE-A tyrimą gydytojo vertinimu negalėjo vartoti VKA dėl INR (angl. *International normalised ratio*) stebėsenos neatitikimo,

tikimybės parkristi ar patirti galvos traumą ar specifinio kraujavimo rizikos. 26 % pacientų gydytojo sprendimas buvo pagrįstas paciento nenoru vartoti VKA.

41,8 % pacientų populiacijos buvo moterys. Vidutinis amžius buvo 71 metai, 41,6 % pacientų buvo vyresni nei 75 metų. Iš viso 23 % pacientų gavo antiaritminių vaistinių preparatų, 52,1 % beta adrenoblokatorių, 54,6 % AKF inhibitorių ir 25,4 % statinų.

Pacientų, kuriems pasireiškė pagrindinė vertinamoji baigtis (vertintas laikas iki pirmojo insulto, MI, sisteminio su CNS nesusijusio embolinio reiškinių atsiradimo ar mirties nuo kraujagyslinio sutrikimo) skaičius buvo 832 (22,1 %) klopidogreliu ir ASR gydytų pacientų grupėje bei 924 (24,4 %) placebo ir ASR vartojusių pacientų grupėje (santykinės rizikos sumažėjimas 11,1 %; 95 % PI 2,4 % - 19,1 %; $p=0,013$), skirtumą labiausiai lėmė labai sumažėjęs insulto pasireiškimo dažnis. Insultas išstiko 296 (7,8 %) klopidogrelio ir ASR vartojusių pacientus bei 408 (10,8 %) placebo ir ASR vartojusių pacientus (santykinės rizikos sumažėjimas 28,4 %; 95 % PI 16,8 % - 38,3 %; $p=0,00001$).

Vaikų populiacija

Dozės didinimo tyrimo, kuriame dalyvavo 86 ne vyresni kaip 24 mėnesių naujagimiai ir kūdikiai, kuriems buvo trombozės rizika (PICOLO), metu vertintos iš eilės vartojamos 0,01, 0,1 ir 0,2 mg/kg kūno svorio dozių poveikis naujagimiams ir vaikams bei 0,15 mg/kg kūno svorio dozės poveikis tik naujagimiams. Vartojant 0,2 mg/kg kūno svorio dozę, vidutinis procentinis slopinimas buvo 49,3 % (5 μ m ADP sukeltos trombocitų agregacijos), poveikis buvo panašus į pasireiškiantį suaugusiems žmonėms, vartojantiems 75 mg Grepid paros dozę.

Atsitiktinių imčių dvigubai koduoto paralelinių grupių tyrimo (CLARINET) metu 906 pediatriniai pacientai (naujagimiai ir kūdikiai), kurie sirgo cianozę sukeliančia įgimta širdies liga ir kurių būklė buvo palengvinta padarant šuntą tarp sisteminės ir plaučių arterinės kraujotakos, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir vartojo arba 0,2 mg/kg kūno svorio klopidogrelio dozę ($n=467$), arba placebo ($n=439$). Be to, iki antrojo chirurginio gydymo etapo buvo tęsiamas bazinis gydymas. Vidutinis laikotarpis tarp būklę palengvinančio šunto suformavimo ir pirmojo vaistinio preparato pavartojimo buvo 20 dienų. Maždaug 88 % pacientų vartojo ir ASR (paros dozė buvo 1-23 mg/kg kūno svorio). Analizuojant pagrindinę sudėtinę vertinamąją baigtį, kurią sudarė mirtis, šunto trombozė ar su širdimi susijusi intervencija iki 120-tos gyvenimo dienos po sutrikimo, kurio priežastimi laikyta trombozė, nustatyta, kad jos dažnis statistiškai reikšmingai grupėse nesiskyrė (89 [19,1 %] klopidogrelio vartojusių pacientų grupėje ir 90 [20,5 %] placebo vartojusių pacientų grupėje) (žr. 4.2 skyrių). Kraujavimas buvo reakcija, apie kurią dažniausiai pranešta ir klopidogrelio, ir placebo vartojusių pacientų grupėje, tačiau kraujavimo dažnis tarp grupių reikšmingai nesiskyrė. Šio tyrimo ilgalaikio saugumo stebėjimo dalies metu 26 pacientai, kurie sukakus 1 metams vis dar turėjo šuntą, klopidogrelio vartojo iki 18 mėnesių amžiaus. Jokių naujų su saugumu susijusių problemų šiuo ilgalaikio stebėjimo laikotarpiu neiškilo.

CLARINET ir PICOLO tyrimų metu vartotas paruoštas klopidogrelio tirpalas. Santykinio biologinio prieinamumo tyrimų su suaugusiais žmonėmis metu vartojant paruošto klopidogrelio tirpalo, pagrindinio cirkuliuojančio (neaktyvaus) metabolito absorbcijos apimtis buvo panaši, o greitis šiek tiek didesnis, palyginti su atitinkamais rodmenimis, nustatytais vartojant įteisintų tablečių.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija

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

Po vienkartinės 300 mg klopidogrelio įsotavimo dozės ir 4 dienas vartotos 75 mg palaikomios dozės, nustatyta, kad aktyvaus metabolito C_{max} yra dvigubai didesnis. C_{max} būna vidutiniškai po 30-60 minučių po dozės pavartojimo.

Eliminacija

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

Farmakogenetika

CYP2C19 dalyvauja susidarant, ir veikliajam metabolitui, ir 2-okso-klopidogrelio tarpiniam metabolitui. Remiantis *ex vivo* trombocitų agregacijos bandymo rezultatais, klopidogrelio veiklaus metabolito farmakokinetika ir antitrombotinis veiksmingumas skiriasi pagal CYP2C19 genotipą.

Dėl CYP2C19*1 alelio metabolizmas yra visiškai normalus, tuo tarpu dėl CYP2C19*2 ir CYP2C19*3 alelių jis būna sutrikęs. CYP2C19*2 ir CYP2C19*3 aleliai sudaro daugumą visų sutrikusios funkcijos alelių europidams (85 %) ir azijiečiams (99 %), kurių metabolizmas būna menkas. Kiti aleliai, įskaitant CYP2C19*4, *5, *6, *7 ir *8, kurie yra susiję su metabolizmo nebuvimu ar susilpnėjimu, yra retesni. Pacientas su menku metabolizmu turės du netekusius funkcijos alelius, kurie apibūdinti aukščiau.

Paskelbti CYP2C19 genotipų, lemiančių sutrikusį metabolizmą, dažniai yra vidutiniškai 2 % europidų, 4 % negridų ir 14 % kinų. Tyrimais galima nustatyti paciento CYP2C19 genotipą.

Kryžminiame tyrime, kuriame dalyvavo 40 sveikų asmenų, 10 asmenų iš kiekvienos iš keturių CYP2C19 metabolizmo grupių (metabolizmas labai aktyvus, aktyvus, vidutiniškas ir blogas) buvo tiriama farmakokinetika ir antitrombotinis atsakas po to kai jie 5 dienas vartojo 300 mg pradinę ir po to 75 mg per parą dozes arba 600 mg pradinę ir po to 150 mg per parą dozes (susidarė pusiausvyrinė koncentracija). Esminio aktyvaus metabolito ekspozicijos ir vidutinio trombocitų agregacijos slopinimo (TAS) skirtumo tarp labai aktyvaus, aktyvaus ir vidutiniško metabolizmo grupių, nepastebėta. Blogai metabolizuojančiųjų grupėje aktyvaus metabolito ekspozicija sumažėjo 63-71 % lyginant su aktyviai metabolizuojančiųjų grupe. Po 300 mg/75 mg dozių vartojimo, antitrombotinis atsakas blogai metabolizuojančiųjų grupėje sumažėjo – vidutinis TAS (5 μ M ADP) 24 % (po 24 valandų) ir 37 % (5 dieną) lyginant su aktyviai metabolizuojančiųjų TAS (39 % (po 24 valandų) ir 58 % (5 dieną)) ir vidutiniškai metabolizuojančiųjų TAS (37 % (po 24 valandų) ir 60 % (5 dieną)). Blogai metabolizuojančiųjų grupėje, po 600 mg/150 mg dozių pavartojimo, aktyvaus metabolito ekspozicija buvo didesnė nei 300 mg/75 mg vartojusiųjų grupėje. Be to, TAS buvo 32 % (po 24 valandų) ir 61 % (5 dieną), tai yra didesnis nei blogai metabolizuojančiųjų grupėje, kurie vartojo 300 mg/75 mg dozes ir panašus į kitų CYP2C19 metabolizmo grupių, vartojusių 300 mg/75 mg dozes. Tinkamas dozavimo režimas šiai pacientų populiacijai klinikinės baigties tyrimuose nenustatytas.

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

Prospektyvinių, randomizuotų, kontroliuojamų tyrimų metu CYP2C19 genotipo įtaka klopidogreliu gydytų pacientų klinikinei baigčiai įvertinta nebuvo. Buvo atliktos retrospektyvinės analizės, tačiau siekiant įvertinti šį poveikį tik tiems klopidogreliu gydytiems pacientams, kuriems buvo gauti genotipavimo rezultatai: CURE (n=2 721), CHARISMA (n=2 428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1 477) ir ACTIVE-A (n=601), taip pat daugelis paskelbtų kohortinių tyrimų.

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

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

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

Nei viena iš šių analizių nebuvo pakankamos apimties norint nustatyti blogai metabolizuojančiųjų baigties skirtumus.

Ypatingosios populiacijos

Veiklaus klopidogrelio metabolito farmakokinetika specialiosioms populiacijoms nėra žinoma

Inkstų veiklos sutrikimai`

Kartotinai vartojant po 75 mg klopidogrelio per parą, kai inkstų veikla labai sutrikusi (kreatinino klirensas nuo 5 iki 15 ml/min), ADP sukelta trombocitų agregacija slopinama mažiau (25 %) negu sveikų žmonių organizme, tačiau kraujavimo laikas pailgėja panašiai kaip ir sveikiems žmonėms, vartojantiems po 75 mg klopidogrelio per parą. Be to, visi pacientai vaistinį preparatą toleruoja gerai.

Kepenų veiklos sutrikimai

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

Rasė

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

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atliekant ikiklinikinius žiurkių ir babuinų tyrimus, dažniausiai pastebėtas poveikis buvo kepenų pokyčiai. Jie pasireiškė nuo bent 25 kartus didesnių dozių už žmonių gydymui vartojamą 75 mg paros dozę; kepenų pokyčius sukėlė poveikis vaistinį preparatą metabolizuojantiems kepenų fermentams. Žmonėms, vartojusiems gydomąją klopidogrelio dozę, jokio poveikio metabolizuojantiems kepenų fermentams nepastebėta.

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

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

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Celiuliozė, mikrokristalinė
Hidroksipropilceliuliozė (E463)
Manitolis (E421)
Krospovidonas (A tipo)
Citrinos rūgštis monohidratinė
Makrogolis 6 000
Stearino rūgštis
Talkas

Plėvelės dangalas

Hipromeliozė (E464)
Raudonasis geležies oksidas(E172)
Laktozės monohidratas
Triacetinas (E1518)
Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

PVC/PE/PVDC/aliuminio folijos lizdines plokšteles laikyti žemesnėje kaip 25°C temperatūroje. Aliuminio folijos lizdinėms plokštelėms specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Balto PVC/PE/PVDC ir aliuminio folijos arba PA/ALL/PVC- aliuminio folijos lizdinės plokštelės. 10, 14, 28, 30,50, 84, 90 ar 100 plėvele dengtų tablečių pakuotės. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekomis tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/09/535/001	14	plėvele dengtų tablečių pakuotės	lizdinės plokštelės (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/002	28	plėvele dengtų tablečių pakuotės	lizdinės plokštelės (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/003	30	plėvele dengtų tablečių pakuotės	lizdinės plokštelės (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/004	50	plėvele dengtų tablečių pakuotės	lizdinės plokštelės (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/005	84	plėvele dengtų tablečių pakuotės	lizdinės plokštelės (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/006	90	plėvele dengtų tablečių pakuotės	lizdinės plokštelės (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/007	100	plėvele dengtų tablečių pakuotės	lizdinės plokštelės (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/008	14	plėvele dengtų tablečių pakuotės	lizdinės plokštelės (alu/alu)
EU/1/09/535/009	28	plėvele dengtų tablečių pakuotės	lizdinės plokštelės (alu/alu)
EU/1/09/535/010	30	plėvele dengtų tablečių pakuotės	lizdinės plokštelės (alu/alu)
EU/1/09/535/011	50	plėvele dengtų tablečių pakuotės	lizdinės plokštelės (alu/alu)
EU/1/09/535/012	84	plėvele dengtų tablečių pakuotės	lizdinės plokštelės (alu/alu)
EU/1/09/535/013	90	plėvele dengtų tablečių pakuotės	lizdinės plokštelės (alu/alu)
EU/1/09/535/014	100	plėvele dengtų tablečių pakuotės	lizdinės plokštelės (alu/alu)
EU/1/09/535/015	10	plėvele dengtų tablečių pakuotės	lizdinės plokštelės (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/016	28	plėvele dengtų tablečių pakuotės	lizdinės plokštelės (PVC/PE/PVDC/alu), kalendorinės dienos

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2009 m. liepos 28 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2014 m. ap̄r̄ilis 11 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

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

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

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

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

Rizikos valdymo planas (RVP)

Nereikia.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Kartoninė dėžutė 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 arba 100 plėvele dengtų tablečių lizdinėms plokštelėms

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Grepid 75 mg plėvele dengtos tabletės
clopidogrelum

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg klopidogrelio (bezilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 plėvele dengtų tablečių
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
50 plėvele dengtų tablečių
84 plėvele dengtos tabletės
90 plėvele dengtų tablečių
100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25°C temperatūroje (PVC/PE/PVDC/aliuminio folijos lizdinės plokštelės).
Arba Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia (aliuminio folijos lizdinės plokštelės).

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

EU/1/09/535/001-16

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Grepid 75 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

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

LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE YRA 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 arba 100 plėvele dengtų tablečių

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Grepid 75 mg plėvele dengtos tabletės
clopidogrelum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pharmathen S.A.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Kalendorinės dienos

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Grepid 75 mg plėvele dengtos tabletės klopidogrelis

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje

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

1. Kas yra Grepid ir kam jis vartojamas

Grepid sudėtyje yra klopidogrelio ir jis priklauso grupei vaistų, vadinamų antitrombocitiniais vaistais. Trombocitai yra labai mažos kraujo plokštelės, kurios sulimpa kraujui krešant. Neleisdami joms sulipti antitrombocitiniai vaistai mažina galimybę susidaryti kraujo krešuliams (pasireikšti trombozei).

Grepid skirtas suaugusiems pacientams, kad nesusidarytų kraujo krešulių (trombų) sukietėjusiose kraujagyslėse (arterijose). Šis procesas vadinamas aterotromboze, jis gali sukelti insultą, širdies priepuolį ar net mirtį.

Grepid Jums paskirtas dėl to, kad nesusidarytų kraujo krešulių ir sumažėtų minėtų sunkių reiškinių pavojus, nes:

- Jūsų arterijos sukietėjusios (tai vadinama ateroskleroze);
- Jums anksčiau buvo širdies priepuolis, insultas ar sergate periferinių kraujagyslių liga
- Jums jau buvo stiprus krūtinės skausmas, vadinamas nestabilia krūtinės angina, arba miokardo infarktas. Gydydamas tokią būklę, gydytojas į užsikišusią ar susiaurėjusią arteriją gali įstatyti stentą, kad būtų atkurta veiksminga kraujotaka. Gydytojas Jums galėjo skirti ir acetilsalicilo rūgštis (ji yra daugelio vaistų nuo skausmo, karščiavimo ir mažinančių kraujo krešėjimą vaistų sudedamoji dalis);
- Jums pasireiškė insulto simptomų, kurie greitai išnyko (tokia būklė dar vadinama praeinančiu smegenų išemijos priepuoliu) arba Jus ištiko lengvas (negalios nesukeliantis) išeminis insultas. Gydytojas Jums galėjo skirti ir acetilsalicilo rūgštis, gydymą pradėdamas per pirmąsias 24 valandas;
- Jums būna nereguliarus širdies plakimas, būklė, vadinama prieširdžių virpėjimu ir Jūs negalite gerti vaistų, vadinamų geriamųjų antikoagulantų (vitamino K antagonistų), kurie apsaugo nuo krešulių susidarymo ir neleidžia didėti jau susidariusiems krešuliams. Jums buvo pasakyta, kad šiai būklei gydyti geriamieji antikoagulantai yra veiksmingesni nei acetilsalicilo rūgštis ar jos derinimas kartu su Grepid. Gydytojas Jums paskyrė Grepid ir acetilsalicilo rūgštį, nes Jūs negalite vartoti geriamųjų antikoagulantų ir nėra kraujavimo pavojaus.

2. Kas žinotina prieš vartojant Grepid

Grepid vartoti negalima

- Jeigu yra alergija (klopidogreliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- Jeigu sergate liga, kuri sukelia kraujavimą, pavyzdžiui, skrandžio opa ar kraujavimas į smegenis;
- Jeigu sergate sunkia kepenų liga.

Jei manote, kad yra bet kuri minėta problema, ar iš viso kuo nors abejojate, prieš vartodami Grepid pasitarkite su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jeigu Jums yra kuri nors iš išvardytų būklių, prieš vartodami Grepid pasakykite apie tai gydytojui:

- jeigu Jums yra padidėjęs kraujavimo pavojus, pavyzdžiui
 - sergate liga, dėl kurios yra vidinio kraujavimo pavojus (pavyzdžiui, skrandžio opa);
 - sergate kraujo liga, dėl kurios Jums gali būti vidinių kraujavimų (kraujavimų į audinius, organus arba sąnarius);
 - neseniai buvote labai susižeidęs;
 - neseniai Jums buvo atlikta operacija (įskaitant dantų);
 - Jums per artimiausias 7 dienas planuojama daryti operaciją (įskaitant dantų).
- jeigu Jūsų smegenų arterijoje yra kraujo krešulys (Jūs ištiko išeminis insultas), kuris susidarė per pastarąsias septynias dienas;
- jeigu sergate inkstų arba kepenų liga;
- jeigu Jums yra buvusi alergija arba alerginė reakcija bet kuriam vaistui, kuriuo gydoma Jūsų liga;
- jeigu Jums anksčiau buvo pasireiškęs netrauminis kraujavimas į smegenis.

Kol vartojate Grepid:

- Jūs turite pasakyti gydytojui, jeigu Jums planuojama daryti operaciją (įskaitant dantų);
- Jūs turite taip pat nedelsdami pasakyti gydytojui, jeigu pasireiškė būklė (vadinama trombine trombocitopenine purpura arba TTP), kai atsiranda karščiavimas ir kraujosruvos po oda, kurios gali atrodyti kaip raudoni taškeliai, be to gali būti arba gali ir nebūti be priežasties didžiulis nuovargis, sumišimas, odos ar akių pageltimas (gelta) (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- Jeigu įsipjovėte ar susižeidėte, tai gali sąlygoti šiek tiek ilgesnį negu įprastai kraujavimą. Tai susiję su vaisto veikimo mechanizmu. Mažos žaizdelės, pavyzdžiui, įsipjovus skutantis, rūpesčių nekelia. Vis dėlto, jei Jums neramu dėl kraujavimo, iš karto kreipkitės į gydytoją (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- Jūsų gydytojas gali paskirti Jums kraujo tyrimus.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima duoti vaikams, nes jis bus neveiksmingas.

Kiti vaistai ir Grepid

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

Kai kurie vaistai gali keisti Grepid veikimą, ir atvirkščiai.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei vartojate:

- vaistų, galinčių didinti kraujavimo riziką, pvz.:
 - geriamųjų antikoagulantų, kraujo krešėjimą mažinančių vaistų;
 - nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, paprastai vartojamų gydyti raumenų ar sąnarių uždegimines ir (arba) skausmingas būkles;
 - hepariną ar bet kokį kitą švirkščiamą kraujo krešėjimą mažinantį vaistą;
 - tiklopidino, kito trombocitų agregaciją slopinančio vaisto;
 - selektyvių serotonino reabsorbcijos inhibitorių (įskaitant, bet neapsiribojant fluoksetinu ar fluvoksaminu), paprastai vartojamų depresijai gydyti;

- rifampicino (jo vartojama sunkioms infekcijoms gydyti);
- omeprazolo arba ezomeprazolo, vaistų nuo skrandžio veiklos sutrikimo;
- flukonazolo arba vorikonazolo, vaistų vartojamų grybelinei infekcijai gydyti;
- efavirenzo ar kitų antiretrovirusinių vaistų (vartojamų gydyti nuo ŽIV infekcijos);
- karbamazepino, vaisto, vartojamo epilepsijai gydyti;
- moklobemido, vartojamo depresijai gydyti;
- repaglinido, vaisto vartojamo cukriniam diabetui gydyti;
- paklitakselio, vaisto vartojamo vėžiui gydyti;
- opioidus: gydymo klopidogreliu laikotarpiu gydytoją apie tai būtina informuoti prieš skiriant bet kokį opioidą (jų vartojama stipriam skausmui malšinti);
- rozuvastatino (jo vartojama cholesterolio kiekiui mažinti).

Jeigu Jums yra buvęs stiprus krūtinės skausmas (nestabili krūtinės angina arba širdies priepuolis), praeinantysis smegenų išemijos priepuolis ar lengvas išeminis insultas, gali būti paskirtas Grepid su acetilsalicilo rūgštimi, kurios yra daugelyje vaistų nuo skausmo ir karščiavimo.

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

Grepid vartojimas su maistu ir gėrimais

Grepid galima gerti ir valgant, ir nevalgus.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumo laikotarpiu šio vaisto vartoti nerekomenduojama.

Jei esate ar manote, kad esate nėščia, prieš Grepid vartojimą būtinai pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jei Grepid vartojimo laikotarpiu pastojote, nedelsdama pasitarkite su gydytoju, nes nėščioms moterims Grepid vartoti nerekomenduojama.

Jei vartojate šį vaistą, nežindykite.

Jei žindote ar planuojate žindyti, prieš vartojant šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Grepid neturėtų veikti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Grepid medžiagas

Grepid **sudėtyje** yra laktozės.

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

3. Kaip vartoti Grepid

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

Rekomenduojama dozė, įskaitant dozę pacientams, kuriems yra būklė, vadinama prieširdžių virpėjimu (nereguliarus širdies plakimas), yra viena 75 mg Grepid tabletė per parą, kurią reikia gerti su maistu arba be jo, kiekvieną dieną tuo pačiu metu.

Jeigu Jums labai skaudėjo krūtinę (pasireiškė nestabili krūtinės angina arba išstiko širdies priepuolis), gydymo pradžioje gydytojas gali paskirti 300 mg arba 600 mg (4 arba 8 tabletes po 75 mg) vaisto dozę. Toliau rekomenduojama dozė yra viena 75 mg Grepid tabletė per parą, vartojama taip, kaip aprašyta anksčiau.

Jeigu Jums pasireiškė insulto simptomų, kurie greitai išnyko (tokia būklė dar vadinama praeinančiuoju smegenų išemijos priepuoliu) arba Jus ištiko lengvas išeminis insultas, gydytojas gydymo pradžioje Jums gali skirti vienkartinę 300 mg Grepid dozę (4 tabletes po 75 mg). Vėliau rekomenduojama dozė yra viena 75 mg Grepid tabletė per parą, kaip aprašyta prieš tai, kartu su acetilsalicilo rūgštimi, gydymą tęsiant 3 savaites. Vėliau gydytojas skirs arba vien Grepid, arba vien acetilsalicilo rūgšties.

Vartokite Grepid tiek laiko, kiek paskyrė gydytojas.

Ką daryti pavartojus per didelę Grepid dozę

Dėl didesnio kraujavimo pavojaus reikia kreiptis į gydytoją arba artimiausią ligoninės neatidėliotinos pagalbos skyrių.

Pamiršus pavartoti Grepid

Jei užmiršote išgerti vaisto Grepid, bet prisiminėte ne vėliau kaip po 12 valandų, iškart išgerkite praleistą dozę, o kitą gerkite įprastu laiku.

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

Nustojus vartoti Grepid

Nenutraukite gydymo, kol gydytojas nepasakys to padaryti. Prieš liaudamiesi vartoti vaistą kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsirado:

- karščiavimas, infekcinės ligos požymiai arba didelis nuovargis. Retai tokie simptomai gali atsirasti sumažėjus kai kurių kraujo ląstelių;
- kepenų veiklos sutrikimo požymių, pvz., odos ir (arba) akių pageltimas (gelta) kurie gali būti susiję arba nesusiję su kraujavimu, kuris pasireiškia raudonais taškeliais po oda, ir (arba) sumišimu (žr. 2 skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“);
- burnos patinimas arba odos pokyčių, pvz., išbėrimas, niežulys arba pūsles. Tai gali būti alerginės reakcijos požymiai.

Dažniausias Grepid šalutinis poveikis yra kraujavimas. Galimas kraujavimas skrandyje ar žarnyne, mėlynės, hematomos (neįprastas kraujavimas ar mėlynių atsiradimas po oda), kraujavimas iš nosies, kraujas šlapime. Retai pasitaikantis kraujavimas akyje, į kaukolės ertmę, plaučius arba sąnarius.

Ką daryti, jei vartodami Grepid ilgai kraujuojate

Jei įsipjaunate ar kitaip susižeidžiate, gali truputį ilgiau negu paprastai kraujuoti. Tai susiję su vaisto poveikiu, t. y. kraujo krešulių atsiradimo slopinimu. Mažos įpjovos ar žaizdelės, pavyzdžiui, įpjova skutantis, rūpesčių nekelia. Tačiau jei kraujavimas Jus neramina, nedelsdami kreipkitės į gydytoją (žr. 2 skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

Kitas šalutinis poveikis

Dažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):
Viduriavimas, pilvo skausmas, virškinimo sutrikimas ar rėmens graužimas.

Nedažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):

Galvos skausmas, skrandžio opa, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, dujų kaupimasis skrandyje ar žarnyne, išbėrimai, niežėjimas, svaigulys, dilgčiojimo ar tirpimo jutimas.

Reti šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 1 000):
Galvos sukimasis, krūtų padidėjimas vyrams.

Labai reti šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10 000):
Gelta; stiprus pilvo skausmas su arba be nugaros skausmo; karščiavimas; kvėpavimo pasunkėjimas, kartais susijęs su kosuliu; generalizuotos alerginės reakcijos (pvz., bendrasis karščio pojūtis su staiga atsiradusia bloga bendrąja savijauta ir apalpinimas); burnos ištinimas; pūslės odoje; odos alergija; burnos uždegimas (stomatitas), kraujospūdžio sumažėjimas, sumišimas, haliucinacijos, sąnarių skausmas, raumenų skausmas, maisto skonio jutimo pokyčiai arba skonio jutimo išnykimas.

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):
Padidėjusio jautrumo reakcijos su krūtinės arba pilvo skausmu, nuolatiniai mažo cukraus kiekio kraujyje simptomai.

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

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Grepid

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinių plokštelių po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikymo sąlygos nurodytos ant dėžutės. Jei Grepid yra PVC/PE/PVDC/aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse, jas laikykite žemesnėje kaip 25°C temperatūroje.

Jei Grepid yra aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse, specialių laikymo sąlygų nereikia.

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

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Grepid sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra klopido grelis. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg klopido grelio (bezilato pavidalu).

- Kitos sudėtinės medžiagos (žr. 2 skyrių „Grepid sudėtyje yra laktozės“):

Tabletės branduolys: mikrokristalinė celiuliozė, hidroksipropilceliuliozė (E463), manitolis (E421), krospovidonas (A tipo), citrinos rūgšties monohidratas, makrogolis 6 000, stearino rūgštis, talkas

Tabletės dangalas: hipromeliozė (E464), raudonasis geležies oksidas (E172), monohidratinė laktozė, triacetinas (E1518), titano dioksidas (E171)

Grepid išvaizda ir kiekis pakuotėje

Grepid plėvele dengtos tabletės yra rožinės, apvalios, abipus išgaubtos.

Jos tiekiamos PVC/PE/PVDC ir aliuminio folijos arba PA/ALL/PVC ir aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse, kurios supakuotos į kartonines dėžutes po 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 arba 100 plėvelė dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:

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

Gamintojas:

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

arba

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

arba

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Glenmark Arzneimittel GmbH
Tel: +49 8142 44392 0

Eesti (Estonia)

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

Lietuva

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Orifarm Generics AS
Tlf: + 47 21 69 69 10

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE

Τηλ: +30 210 6664805-806

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

Österreich

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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