

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Grepid 75 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena apvalkotā tablete satur 75 mg klopidoģrela (clopidogrelum) (besilāta veidā).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:

Katra apvalkotā tablete satur 2,47 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkota tablete.

Sārtas, apaļas, abpusēji izliektas, apvalkotas tabletes.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Aterotrombozes notikumu sekundāra profilakse

Klopidoģrels indicēts

- Pieaugušiem pacientiem pēc pārciesta miokarda infarkta (no dažām dienām līdz mazāk nekā 35 dienām), išēmiska insulta (no 7 dienām līdz mazāk nekā 6 mēnešiem) vai kad ir apstiprināta perifērisko artēriju slimība.
- Pieaugušiem pacientiem, kam ir akūts koronārs sindroms:
 - Akūts koronārs sindroms bez ST segmenta pacēluma (nestabila stenokardija vai miokarda infarkts bez Q zoba), ieskaitot pacientus, kuriem tiek ievietots stents pēc perkutānas koronāras intervences, kombinācijā ar acetilsalicilskābi (ASS).
 - Akūts miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu, kombinācijā ar ASS pacientiem, kuriem tiek veikta perkutāna koronāra intervence (arī pacientiem, kuriem ievieto stentu) vai medikamentozi ārstētiem pacientiem, kam piemērota trombolītiska/fibrinolītiska terapija.

Pacientiem ar vidēja vai augsta riska pārejošu išēmijas lēkmi (PIL) vai vieglu išēmisku insultu (II)

Klopidoģrels kombinācijā ar ASS indicēts:

- pieaugušiem pacientiem ar vidēja līdz augsta riska PIL (vērtējums ABCD²¹ skalā ir ≥ 4) vai vieglu II (vērtējums NIHSS² ir ≤ 3) 24 stundu laikā pēc PIL vai II notikuma.

Aterotrombozes un trombembolijas notikumu profilakse pacientiem ar priekškambaru mirgošanu

Pieaugušiem pacientiem ar priekškambaru mirgošanu ar vismaz vienu asinsvadu patoloģiju riska faktoru, kas nav piemēroti ārstēšanai ar K vitamīna antagonistiem (KVA) un kam vienlaikus ir mazs asiņošanas risks, klopidoģrels kombinācijā ar ASS ir indicēts aterotrombozes un trombembolijas notikumu, tostarp arī insulta profilaksei.

Sīkāku informāciju lūdzu skatīt 5.1. apakšpunktā.

¹ Vecums, asinsspiediens, klīniskās iezīmes, ilgums un cukura diabēta diagnoze (Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, and Diabetes mellitus)

² ASV Nacionālo Veselības institūtu Insulta skala (National Institutes of Health Stroke Scale)

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

- Pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem

Klopidogrelu lieto reizi dienā pa 75 mg.

Pacientiem ar akūtu koronāru sindromu:

- Bez ST segmenta pacēluma (nestabila stenokardija vai miokarda infarkts bez Q zoba): ārstēšana ar klopidogrelu jāsāk, lietojot vienreiz 300 mg vai 600 mg piesātinošo devu. 600 mg piesātinošās devas lietošanu var apsvērt pacientiem, kuru vecums ir < 75 gadi, ja tiek plānota perkutāna koronārā intervence (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ārstēšana ar klopidogrelu ir jāturpina, lietojot 75 mg reizi dienā (kopā ar acetilsalicilskābi (ASS) 75 – 325 mg dienā). Tā kā lielākas ASS devas radīja lielāku asiņošanas risku, nav ieteicams lietot par 100 mg lielāku ASS devu. Optimālais ārstēšanas ilgums nav noteikts. Klīniskā pētījuma dati apstiprina 12 mēnešu lietošanas ilgumu, un maksimālo ieguvumu novēroja pēc 3 mēnešiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).
- Akūts miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu:
 - medikamentozi ārstētiem pacientiem, kas piemēroti trombolītiskai/fibrinolītiskai terapijai, klopidogrels jālieto pa 75 mg vienu dienā, sākot ar 300 mg piesātinošo devu, kopā ar ASS un trombolītiskiem līdzekļiem vai bez tiem. Ārstētajiem pacientiem, kas vecāki par 75 gadiem, klopidogrela lietošanu sāk bez piesātinošās devas. Kombinētu terapiju jāsāk, cik ātri iespējams pēc simptomu parādīšanās un jāturpina vismaz četras nedēļas. Ieguvums pēc klopidogrela un ASS kombinācijas četru nedēļu ilgas lietošanas šai indikācijai nav pētīts (skatīt 5.1. apakšpunktu).
 - perkutānas koronāras intervences (PKI) gadījumā:
 - klopidogrela lietošana jāuzsāk ar 600 mg piesātinošu devu pacientiem, kuriem tiek veikta primāra PKI, un pacientiem, kuriem PKI tiek veikta vairāk nekā 24 stundas pēc fibrinolītiskās terapijas saņemšanas. ≥ 75 gadus veciem pacientiem 600 mg PD jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu);
 - 300 mg piesātinoša klopidogrela deva jālieto pacientiem, kuriem PKI tiek veikta 24 stundu laikā pēc fibrinolītiskās terapijas saņemšanas.

Terapija jāturpina, vienreiz dienā lietojot 75 mg klopidogrela kopā ar 75–100 mg ASS dienas devu. Kombinētā terapija jāuzsāk iespējami drīz pēc simptomu parādīšanās un jāturpina līdz 12 mēnešiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pieauguši pacienti ar vidēja vai augsta riska PIL vai vieglu II:

Pieaugušiem pacientiem ar vidēja vai augsta riska PIL (vērtējums ABCD2 skalā ≥ 4) vai vieglu II (vērtējums NIHSS ir ≤ 3) terapija jāsāk ar piesātinošu klopidogrela 300 mg devu, turpmāk klopidogrelu lietojot pa 75 mg vienu reizi dienā, kopā ar ASS (75 mg – 100 mg vienu reizi dienā). Klopidogrela un ASS lietošana jāsāk 24 stundu laikā pēc notikuma un jāturpina 21 dienu, bet pēc tam ārstēšanā jāizmanto viens antitrombotiskais līdzeklis.

Pacientiem ar priekškambaru mirgošanu klopidogrels jāordinē pa 75 mg vienu reizi dienā.

ASS lietošana (pa 75 – 100 mg dienā) jāsāk un jāturpina kombinācijā ar klopidogrelu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja deva izlaista:

- mazāk nekā 12 stundas pēc paredzētā laika: pacientiem nekavējoties jāieņem deva un pēc tam nākamā deva jālieto parastajā laikā;
- pēc vairāk nekā 12 stundām: pacientiem nākamā deva jāieņem parastajā laikā un nav atļauts dubultot devu.

Īpašas pacientu grupas

- Gados vecāki pacienti

Akūts koronārais sindroms bez ST segmenta pacēluma (nestabila stenokardija vai miokarda infarkts bez Q zoba):

- < 75 gadus veciem pacientiem, kam plānota perkutāna koronāra intervence, var apsvērt 600 mg piesātinošas devas lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Akūts miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu:

- medikamentozī ārstētiem, trombolītiskai/fibrinolītiskai terapijai piemērotiem pacientiem, kuri vecāki par 75 gadiem, klopīdogrela lietošana jāuzsāk, neizmantojot piesātinošo devu.

Pacientiem, kuriem tiek veikta primāra PKI, un pacientiem, kuriem PKI tiek veikta vairāk nekā 24 stundas pēc fibrinolītiskās terapijas saņemšanas, un kuri ir

- ≥ 75 gadus veci, 600 mg PD jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- Pediātriskā populācija

Ar efektivitāti saistītu jautājumu dēļ klopīdogrelu nav atļauts lietot bērniem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

- Nieru darbības traucējumi

Ir ierobežota terapeitiska pieredze pacientiem ar nieru funkciju traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- Aknu funkciju traucējumi

Ir ierobežota terapeitiska pieredze pacientiem ar vidēji smagu aknu slimību, kam var būt hemorāģiska diatēze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Zāles var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 2. vai 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Smagi aknu darbības traucējumi.
- Aktīva patoloģiska asiņošana, piemēram, no peptiskas čūlas vai intrakraniāla asiņošana.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asiņošana un hematoloģiski traucējumi

Asiņošanas un hematoloģisku blakusparādību riska dēļ, ja ārstēšanas laikā rodas asiņošanas klīniskie simptomi, kas liecinā par asiņošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu), nekavējoties jāapsver asins šūnu skaita noteikšana un/vai citas atbilstošas analīzes. Tāpat kā citi prettrombocītu līdzekļi, arī klopīdogrels jālieto uzmanīgi pacientiem, kam var būt palielināts asiņošanas risks traumas, operācijas vai cita patoloģiska stāvokļa dēļ, un pacientiem, kas saņem ārstēšanu ar ASS, heparīnu, glikoproteīna IIb/IIIa inhibitoriem vai nesteroidāliem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), tostarp Cox-2 inhibitoriem, selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI), spēcīgiem CYP2C19 inducētājiem vai citām zālēm, kuru lietošana saistīta ar asiņošanas risku, piemēram, pentoksifilīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Paaugstināta asiņošanas riska dēļ trīskārša antiagregantu terapija (klopīdogrels + ASS + dipīridamols) insulta sekundārajai profilaksei nav ieteicama pacientiem ar akūtu ne-kardioembolisku išēmisku insultu vai PIL (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu). Rūpīgi jānovēro, vai pacientiem nerodas asiņošanas pazīmes, tostarp slēpta asiņošana, īpaši pirmo ārstēšanas nedēļu laikā

un/vai pēc invazīvām sirds procedūrām vai operācijām. Nav ieteicams vienlaikus lietot klopidoģrelu un perorālos antikoagulantus, jo tas var pastiprināt asiņošanu (skatīt 4.5. apakšpunktu.).

Ja pacientam jāveic plānveida operācija un antitrombocitāra iedarbība īslaicīgi nav vēlama, klopidoģrela lietošana jāpārtrauc 7 dienas pirms operācijas. Pacientam jāinformē ārsts un zobārsts par klopidoģrela lietošanu pirms operācijas plānošanas un pirms jaunu zāļu lietošanas. Klopidoģrels pagarina asinesteces laiku un tas uzmanīgi jālieto pacientiem, kam ir bojājumi ar tieksmi asiņot (īpaši gastrointestināli un intraokulāri).

Pacientiem jāpaskaidro, ka klopidoģrela lietošanas laikā (monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ASS) asiņošanas apturēšanai var būt nepieciešams ilgāks laiks nekā parasti un ka ir jāziņo ārstam par neparastu asiņošanu (vietas vai ilguma ziņā).

Klopidoģrela 600 mg piesātinošās devas lietošana nav ieteicama pacientiem ar akūtu koronāro sindromu bez ST segmenta pacēluma un ≥ 75 gadu vecumā, jo šajā populācijā ir palielināts asiņošanas risks.

Tā kā klīniskie dati par ≥ 75 gadus veciem pacientiem, kam pēc STEMI ir veikta PKI, ir ierobežoti, kā arī tādēļ, ka ir palielināts asiņošanas risks, 600 mg piesātinošās klopidoģrela devas lietošana ir apsverama tikai tad, kad ārsts ir novērtējis asiņošanas risku konkrētam pacientam.

Trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP)

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

Iegūta hemofīlija

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

Nesen pārciests išēmisks insults

- *Terapijas sākšana*
 - Pacientiem ar akūtu vieglu II vai vidēja vai augsta riska PIL dubulta antitrombotiskā terapija (klopidoģrels un ASS) jāsāk ne vēlāk kā 24 stundu laikā pēc notikuma sākuma.
 - Dati par īstermiņa dubultas antitrombotiskās terapijas sniegto ieguvumu un radīto risku pacientiem ar akūtu vieglu II vai vidēja vai augsta riska PIL un intrakraniālu (netraumatiskas izcelsmes) asiņošanu anamnēzē nav pieejami.
 - Pacientiem, kuriem nav viegls II, klopidoģrela lietošanu monoterapijā drīkst sākt tikai tad, kad pēc notikuma pagājušas 7 dienas.
- *Pacienti, kuriem nav viegls II (vērtējums NIHSS > 4)*

Tā kā nav atbilstošu datu, dubultas antitrombotiskās terapijas lietošana nav ieteicama (skatīt 4.1. apakšpunktu).
- *Nesen pārciests viegls II vai vidēja vai augsta riska TIL pacientiem, kuriem ir indicēta vai plānota medicīniska iejaukšanās*

Nav datu, kas apstiprinātu dubultas antitrombotiskās terapijas lietošanu pacientiem, kuriem indicēta miega artērijas endarterektomija vai intravaskulāra trombektomija, kā arī pacientiem, kuriem plānota trombolīze vai terapija ar antikoagulantiem. Šādos gadījumos dubulta antitrombotiskā terapija nav ieteicama.

Citohroms P450 2C19 (CYP2C19)

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

Tā kā klopidoģrelu par tā aktīvo metabolītu daļēji metabolizē CYP2C19, šī enzīma aktivitāti inhibējošu zāļu lietošana var samazināt klopidoģrela aktīvā metabolīta līmeni. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav skaidra. Piesardzības nolūkā jāatturas vienlaicīgi lietot spēcīgus vai vidēji spēcīgus CYP2C19 inhibitorus (skatīt 4.5. apakšpunktā CYP2C19 inhibitoru sarakstu, skatīt arī 5.2. apakšpunktu).

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

CYP2C8 substrāti

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

Krusteniskas reakcijas starp tiēnpiridīniem

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

Nieru darbības traucējumi

Terapeitiskā pieredze par klopidoģrela lietošanu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir nepietiekama, tādēļ šiem pacientiem klopidoģrels jālieto uzmanīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pieredze ir nepietiekama pacientiem ar vidēji smagu aknu slimību, kam var būt hemorāģiskā diatēze, tādēļ šai pacientu grupai klopidoģrels jālieto uzmanīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Grepid satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

Perorāli antikoagulantu: nav ieteicams vienlaikus lietot klopidoģrelu un perorālus antikoagulantus, jo tas var pastiprināt asiņošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lai gan pacientiem, kas ilgstoši ārstēti ar varfarīnu, klopidoģrela lietošana pa 75 mg dienā neizmainīja S-varfarīna farmakokinētiku vai starptautisko normalizēto attiecību (INR), vienlaicīga klopidoģrela un varfarīna lietošana neatkarīgi ietekmētas hemostāzes dēļ palielina asiņošanas risku.

Glikoproteīna IIb/IIIa inhibitori: klopidoģrels uzmanīgi jālieto pacientiem, kas vienlaikus lieto glikoproteīna IIb/IIIa inhibitorus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Acetilsalicilskābe (ASS): ASS neietekmē klopidoģrela mediēto ADF indicēto trombocītu agregācijas inhibēšanu, bet klopidoģrels pastiprina ASS ietekmi uz kolagēna inducētu trombocītu agregāciju. Tomēr, lietojot vienlaikus 500 mg ASS divreiz dienā vienu dienu, ievērojami nepalielinājās asinesteces laika pagarināšanās, ko izraisa klopidoģrela lietošana. Iespējama farmakodinamiska mijiedarbība starp

klopidogrelu un acetilsalicilskābi, kas var palielināt asiņošanas risku. Tādēļ šīs zāles vienlaikus jālieto uzmanīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu), tomēr klopidogrels un ASS ir lietoti vienlaikus līdz 1 gadam ilgi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Heparīns: ar veseliem cilvēkiem veiktajā klīniskajā pētījumā klopidogrela lietošanas dēļ nebija jāpielāgo heparīna deva un nemainījās heparīna ietekme uz asinsreci. Vienlaikus heparīna lietošana neietekmēja klopidogrela izraisītu trombocītu agregācijas inhibēšanu. Iespējama farmakodinamiska mijiedarbība starp klopidogrelu un heparīnu, kas var palielināt asiņošanas risku, tādēļ, lietojot vienlaicīgi jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Trombolītiskie līdzekļi: klopidogrela, fibrīnozu vai nefibrīnozu specifisku trombolītisku līdzekļu un heparīnu vienlaikus lietošanas drošumu vērtēja pacientiem ar akūtu miokarda infarktu. Klīniski nozīmīgas asiņošanas sastopamība bija līdzīga tai, kādu novēroja, lietojot trombolītiskus līdzekļus un heparīnu vienlaikus ar ASS (skatīt 4.8. apakšpunktu).

NPL: ar veseliem brīvprātīgajiem veiktā klīniskā pētījumā vienlaikus klopidogrela un naproksēna lietošana palielināja asins zudumu slēptas gastrointestinālas asiņošanas dēļ, tomēr mijiedarbības pētījumu trūkuma dēļ ar citiem NPL pašreiz nav skaidrs, vai ir palielināts gastrointestinālas asiņošanas risks, lietojot visus NPL. Tādēļ NPL, tostarp Cox-2 inhibitori un klopidogrels vienlaikus jālieto uzmanīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Citas vienlaikus lietotas zāles:

CYP2C19 inducētāji

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

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

CYP2C19 inhibitori

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

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

Protonu sūkņa inhibitori (PSI)

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

Gan novērojošā, gan klīniskajā pētījumā iegūti pretrunīgi dati par šīs farmakokinētiskās (FK)/farmakodinamiskās (FD) mijiedarbības klīnisko ietekmi uz nozīmīgiem kardiovaskulāriem notikumiem. Piesardzības nolūkā nedrīkst vienlaicīgi lietot omeprazolu vai esomeprazolu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Nav pierādījumu, ka citas zāles, kas samazina kuņģa skābes līmeni, piemēram, H₂ blokatori vai antacīdi līdzekļi, ietekmē klopidoģrela antiagreganta iedarbību.

Pastiprināta pretretrovīrusu terapija (*anti-retroviral therapies*, ART)

Ar HIV inficētiem pacientiem, kas tiek ārstēti ar ART, ir augsts vaskulāru notikumu risks.

Novērots, ka ar HIV inficētiem pacientiem, kas saņēma ar ritonavīru vai kobicistatu pastiprinātu ART, nozīmīgi samazinājās trombocītu inhibīcija. Lai arī šīs atrades klīniskā nozīme nav skaidra, ir saņemti spontānie ziņojumi par HIV inficētiem pacientiem, kuri saņēma ar ritonavīru pastiprinātu ART un kuriem klopidoģrela piesātinošās terapijas shēmas laikā pēc asinsvadu obstrukcijas novēršanas atkārtoti radās asinsvadu nosprostojums vai trombotiski notikumi. Vidējā trombocītu inhibīcija var samazināties, lietojot klopidoģrelu un ritonavīru vienlaicīgi. Tādēļ vienlaicīgi lietot klopidoģrelu ar pastiprinātu ART nav ieteicams.

Citas zāles: lai novērtētu farmakodinamiskas un farmakokinētiskas mijiedarbības iespējamību, veikti vairāki citi klīniskie pētījumi, lietojot vienlaikus klopidoģrelu un citas zāles. Lietojot klopidoģrelu vienlaikus ar atenololu, nifedipīnu vai ar abiem šiem līdzekļiem, klīniski nozīmīgu farmakodinamisku mijiedarbību nenovēroja. Turklāt klopidoģrela farmakodinamisko aktivitāti nozīmīgi neietekmēja lietošana vienlaikus ar fenobarbitālu vai estrogēnu.

Lietojot vienlaikus ar klopidoģrelu, digoksīna vai teofilīna farmakokinētika nemainījās. Antacīdi neietekmēja klopidoģrela uzsūkšanās apjomu.

CAPRIE pētījuma dati liecina, ka fenitoīnu un tolbutamīdu, ko metabolizē CYP2C9, var droši lietot vienlaikus ar klopidoģrelu.

Zāles – CYP2C8 substrāti: konstatēts, ka klopidoģrels veseliem brīvprātīgajiem pastiprina repaglinīda kopējo iedarbību. *In vitro* pētījumos novērots, ka repaglinīda kopējās iedarbības pastiprināšanos nosaka klopidoģrela glikuronīda metabolīta izraisītā CYP2C8 inhibīcija. Koncentrācijas paaugstināšanās riska dēļ plazmā klopidoģrels un zāles, kas galvenokārt tiek izvadītas CYP2C8 metabolisma ceļā (piemēram, repaglinīds, paklitaksels), vienlaicīgi jālieto uzmanīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izņemot iepriekš sniegto specifisko informāciju par zāļu mijiedarbību, mijiedarbības pētījumi ar klopidoģrelu un dažām pacientiem ar aterosklerotisku slimību bieži lietotām zālēm nav veikti. Tomēr klīniskajos pētījumos ar klopidoģrelu iesaistītie pacienti vienlaikus saņēma dažādas zāles, tostarp diurētiskos līdzekļus, bēta blokatorus, AKEI, kalcija antagonistus, holesterīna līmeni pazeminošus līdzekļus, koronāros vazodilatatorus, pretdiabēta līdzekļus (tostarp insulīnu), pretepilepsijas līdzekļus un GPIIb/IIIa antagonistus, un klīniski nozīmīgu nelabvēlīgu mijiedarbību nekonstatēja.

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

Rosuvastatīns: konstatēts, ka klopidoģrels pacientiem pastiprina rosuvastatīna iedarbību. Pēc 300 mg klopidoģrela lietošanas rosuvastatīna AUC palielinās 2 reizes un C_{max} – 1,3 reizes, bet pēc atkārtotas 75 mg klopidoģrela devas lietošanas AUC palielinās 1,4 reizes, bet C_{max} netiek ietekmēta.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Tā kā nav pieejami klīniski dati par klopidoģrela lietošanu grūtniecības laikā, piesardzības nolūkā klopidoģrelu nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu nelabvēlīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai attīstību pēc dzemdībām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai klopidoģrels izdalās ar mātes pienu cilvēkam. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka klopidoģrels izdalās mātes pienā. Piesardzības nolūkā ārstēšanas laikā ar Grepid bērna barošanu ar krūti nedrīkst turpināt.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem klopidoģrelam nav konstatēta ietekme uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par drošumu

Klopidoģrela drošums novērtēts vairāk nekā 44 000 pacientiem, kas piedalījās klīniskajos pētījumos, ieskaitot vairāk nekā 12 000 pacientu, kas tika ārstēti vienu gadu vai ilgāk. Kopumā 75 mg klopidoģrela dienas devas efekts bija salīdzināms ar 325 mg ASS dienas devas efektu CAPRIE pētījumā, neatkarīgi no vecuma, dzimuma un rases. Turpmāk aplūkotas klīniski nozīmīgas blakusparādības, kas novērotas pētījumos CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT un ACTIVE-A. Papildus klīnisko pētījumu pieredzei par blakusparādībām tika ziņots spontāni.

Asiņošana ir biežākā blakusparādība, par kuru ziņots gan klīniskajos pētījumos, gan pēcreģistrācijas periodā, kura laikā par to ziņots galvenokārt pirmajā ārstēšanas mēnesī.

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

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

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

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

Pētījuma ACTIVE-A klopidoģrela + ASS grupā masīvas asiņošanas sastopamība bija lielāka nekā placebo + ASS grupā (6,7 % gadījumu pret 4,3 % gadījumu). Abās grupās masīvā asiņošana galvenokārt bija ekstrakraniāla (5,3 % gadījumu klopidoģrela + ASS grupā un 3,5 % gadījumu placebo + ASS grupā), lielākoties kuņģa-zarnu traktā (3,5 % gadījumu pret 1,8 % gadījumu). Salīdzinājumā ar placebo + ASS grupu, klopidoģrela + ASS terapijas grupā intrakraniālas asiņošanas gadījumu sastopamība bija lielāka (attiecīgi 0,8 % gadījumu pret 1,4 % gadījumu). Starp grupām

nebija statistiski nozīmīgu letālas asiņošanas gadījumu (1,1 % gadījumu klopidoģrela + ASS grupā un 0,7 % gadījumu placebo + ASS grupā) un hemorāģisku insultu gadījumu (attiecīgi 0,8 % un 0,6 % gadījumi) sastopamības atšķirību.

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos vai par kurām tika ziņots spontāni, norādītas turpmāk tabulā. To biežums raksturots, izmantojot šādus apzīmējumus: bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmas klase	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti, nav zināmi*
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Trombocitopēnija, leikopēnija, eozinofilija	Neitropēnija, arī smaga neitropēnija	Trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP) (skatīt 4.4. apakšpunktu), aplastiska anēmija, pancitopēnija, agranulocitoze, smaga trombocitopēnija, iegūta A hemofilija, granulocitopēnija, anēmija
Sirds funkcijas traucējumi				<i>Kounis</i> sindroms (vazospastiska alerģiska stenokardija/alergisks miokarda infarkts) saistībā ar paaugstinātas jutības reakciju pret klopidoģrelu*
Imūnās sistēmas traucējumi				Seruma slimība, anafilaktoīdas reakcijas, krusteniska zāļu paaugstinātas jutības reakcija pret tiēnpiridīniem (piemēram, tiklopidīnu, prazugrelu) (skatīt 4.4. apakšpunktu)*, insulīna autoimūnais sindroms, kas var izraisīt smagu hipoglikēmiju, īpaši pacientiem ar HLA DRA4 apakštipu (biežāk sastopams japāņu populācijā)*
Psihiskie traucējumi				Halucinācijas, apjukums

Orgānu sistēmas klase	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti, nav zināmi*
Nervu sistēmas traucējumi		Intrakraniāla asiņošana (ziņots par dažiem gadījumiem ar letālu iznākumu), galvassāpes, parestēzija, reibonis		Garšas sajūtas traucējumi, ageizija
Acu bojājumi		Asiņošana acīs (konjunktīvālā, intraokulārā asiņošana tīklenē)		
Ausu un labirinta bojājumi			Vertigo	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hematoma			Nopietna asiņošana, operācijas brūces asiņošana, vaskulīts, hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Deguna asiņošana			Elpceļu asiņošana (asiņu sļaušana, plaušu asiņošana), bronhu spazmas, intersticiāls pneimonīts, eozinofilā pneimonija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana, caureja, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi	Kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla, gastrīts, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, flatulence	Retroperitoneāla asiņošana	Kuņģa-zarnu trakta un retroperitoneāla asiņošana ar letālu iznākumu, pankreatīts, kolīts (arī čūlains vai limfocitārs kolīts), stomatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				Akūta aknu mazspēja, hepatīts, novirzes aknu darbības testos

Orgānu sistēmas klase	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti, nav zināmi*
Ādas un zemādas audu bojājumi	Zilumi	Izsitumi, nieze, asinsizplūdumi ādā (purpura)		Bulozs dermatīts (toksiska epidermāla nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, <i>erythema multiforme</i>), akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP), angioneirotiska tūska, zāļu izraisīts paaugstinātas jutības sindroms, zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS - <i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i>), eritematozi vai eksfoliatīvi izsitumi, nātrene, ekzēma, <i>lichen planus</i>
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			Ginekomastija	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				Skeleta-muskuļu sistēmas asiņošana (hemartroze), artrīts, artralģija, mialģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Hematūrija		Glomerulonefrīts, palielināts kreatinīna līmenis asinīs
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Asiņošana dūriena vietā			Drudzis
Izmeklējumi		Pagarināts asiņošanas laiks, samazināts neitrofilo leukocītu skaits, samazināts trombocītu skaits		

* Informācija attiecas uz klopīdogrelu ar biežumu “nav zināmi”.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

Klopīdogrela pārdozēšana var izraisīt asināšanas laika pagarināšanos un turpmākas hemorāģiskas komplikācijas. Ja vērojama asiņošana, jāveic atbilstoša ārstēšana.

Klopīdogrela farmakoloģiskai iedarbībai antidots nav atrasts. Ja nekavējoties jākorrigē pagarinātais asināšanas laiks, trombocītu transfūzija var novērst klopīdogrela iedarbību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: trombocītu agregācijas inhibitori, izņemot heparīnu, ATĶ kods: B01AC04.

Darbības mehānisms

Klopidogrels ir pirmszāles, un viens no tā metabolītiem inhibē trombocītu agregāciju. Lai veidotos aktīvais metabolīts, kas inhibē trombocītu agregāciju, klopidogrelu jāmetabolizē CYP450 enzīmiem. Klopidogrela aktīvais metabolīts selektīvi inhibē adenozinādifosfāta (ADF) saistīšanos pie tā trombocītu P2Y₁₂ receptora un tad notiek ADF mediēta glikoproteīna GPIIb/IIIa kompleksa aktivēšana, tādējādi inhibējot trombocītu agregāciju. Neatgriezeniskas saistīšanās dēļ ietekme uz zāļu iedarbībai pakļautiem trombocītiem saglabājas visu to atlikušo dzīves laiku (apmēram 7 – 10 dienas), un normāla trombocītu funkcija atjaunojas atbilstoši trombocītu atjaunošanās ātrumam. Trombocītu agregāciju, ko izraisa citi induktori nevis ADF, arī inhibē bloķējot trombocītu pastiprinātu aktivāciju, atbrīvojoties ADF.

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

Farmakodinamiskā iedarbība

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klopidogrela drošums un efektivitāte vērtēta 7 dubultmaskētos pētījumos par vairāk nekā 100 000 pacientu: CAPRIE pētījumā klopidogrels salīdzināts ar ASS un CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT un ACTIVE-A pētījumos klopidogrels salīdzināts ar placebo, zāles lietojot gan kombinācijā ar ASS, gan citu standartterapiju.

Nesen pārciests miokarda infarkts (MI), nesen pārciests insults vai diagnosticēta perifēro artēriju slimība

CAPRIE pētījumā bija iekļauti 19 185 pacienti ar aterotrombozi, kas izpaudās ar nesenu miokarda infarktu (< 35 dienas), nesenu išēmisku insultu (7 dienas – 6 mēneši) vai apstiprinātu perifērisko artēriju slimību (PAS). Pacienti randomizēti saņēma klopidogrelu 75 mg dienā vai ASS 325 mg dienā un tika novēroti 1 – 3 gadus. Miokarda infarkta apakšgrupā vairums pacientu saņēma ASS dažas pirmās dienas pēc akūta miokarda infarkta.

Klopidogrels nozīmīgi mazināja jaunu išēmisku notikumu sastopamību (kombinēts miokarda infarkta, išēmiska insulta un vaskulāras nāves rezultāts), salīdzinot ar ASS. Veicot analīzi pēc nepieciešamā ārstēto pacientu skaita, 939 notikumus novēroja klopidogrela grupā un 1 020 notikumus – ASS grupā (relatīvā riska mazināšanās (RRM) 8,7 %, [95 % TI: 0,2 – 16,4]; p=0,045), kas nozīmē, ka uz katriem 1 000 pacientiem, kas tiek ārstēti 2 gadus, papildus 10 pacientiem [TI: 0 – 20] tiek novērsts jauns išēmisks notikums. Veicot kopējās mirstības kā sekundārā rezultāta analīzi, nekonstatēja nozīmīgu atšķirību starp klopidogrelu (5,8 %) un ASS (6,0 %).

Veicot apakšgrupu analīzi pēc slimības (miokarda infarkts, išēmisks insults un PAS), lielāko guvumu (sasniedzot statistisko nozīmību p=0,003) novēroja pacientiem, kas bija iekļauti pētījumā PAS dēļ (īpaši tiem, kam anamnēzē bija arī miokarda infarkts) (RRM = 23,7 %; TI: 8,9 – 36,2), un mazāka

(statistiski nenoīmīga atšķirība no ASS) – insulta pacientiem (RRM = 7,3 %; TI: -5,7 – 18,7 [p=0,258]). Pacientiem, kas bija iesaistīti pētījumā tikai nesena miokarda infarkta dēļ, klopidoģrels bija skaitliski vājāks, bet nebija statistiski noīmīgas atšķirības no ASS (RRM = -4,0 %; TI: -22,5 – 11,7 [p=0,639]). Turklāt veicot apakšgrupu analīzi pēc vecuma, konstatēja, ka klopidoģrela labvēlīgā ietekme par 75 gadiem vecākiem pacientiem bija mazāka nekā novērots ≤ 75 g.v. pacientiem.

Tā kā CAPRIE pētījumā nebija plānots novērtēt efektivitāti konkrētās apakšgrupās, nav skaidrs, vai relatīvā riska mazināšanās atšķirība starp slimībām ir īsta vai gadījuma rezultāts.

Akūts koronārs sindroms

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

Pacientu skaits, kam radās primārais rezultāts [kardiovaskulāra (KV) nāve, miokarda infarkts (MI) vai insults] bija 582 (9,3 %) klopidoģrela grupā un 719 (11,4 %) placebo grupā – klopidoģrela grupā relatīvais risks mazinājās par 20 % (95 % TI 10 – 28 %; p=0,00009) (relatīvā riska mazināšanās 17 %, ja pacienti tika ārstēti konservatīvi, 29 % – ja tika veikta perkutāna translumināla koronāra angioplastika (PTCA) ar vai bez stenta ievietošanas un 10 % – ja tika veikta koronārās artērijas šuntēšana (KAS)). Jauni kardiovaskulāri notikumi (primārais rezultāts) tika novērsti, relatīvā riska mazināšanās 22 % (TI: 8,6, 33,4), 32 % (TI: 12,8, 46,4), 4 % (TI: -26,9, 26,7), 6 % (TI: -33,5, 34,3) un 14 % (TI: -31,6, 44,2), attiecīgi 0 – 1, 1 – 3, 3 – 6, 6 – 9 un 9 – 12 mēnešu pētījuma intervālos. Tādējādi pēc 3 ārstēšanas mēnešiem klopidoģrela + ASS grupā novērotā labvēlīgā ietekme vairāk nepalielinājās, bet asiņošanas risks saglabājās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

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

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

Klopidoģrela labvēlīgā ietekme nebija atkarīga no citas akūtas un ilgstošas kardiovaskulāras terapijas (piemēram, heparīns/ZMMH, GPIIb/IIIa antagonisti, lipīdu līmeni pazeminošas zāles, bēta blokatori un AKE inhibitori). Klopidoģrela efektivitāti novēroja neatkarīgi no ASS devas (75 – 325 mg reizi dienā).

Miokarda infarkts ar ST segmenta pacēlumu

Pacientiem ar MI ar akūtu ST segmenta pacēlumu (STEMI) klopidoģrela drošums un efektivitāte tika vērtēta 2 randomizētos, placebo kontrolētos, dubultmaskētos pētījumos – CLARITY, prospektīvi analizējot pētījumā CLARITY iekļauto pacientu apakšgrupas (CLARITY PCI), un COMMIT.

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

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

Pētījumā **CLARITY PCI** apakšgrupu analīzei tika pakļauti 1863 pacienti pēc STEMI, kuriem bija veikta PKI. Salīdzinājumā ar placebo saņēmējiem (n=930) 300 mg klopidoģrela piesātinošo devu (PD) saņēmušajiem pacientiem (n = 933) pēc PKI būtiski samazinājās kardiovaskulāras nāves, MI un insulta sastopamība (3,6 % pēc klopidoģrela lietošanas pirms ārstēšanas pret 6,2 % pēc placebo lietošanas, HR = 0,54, 95 % TI 0,35–0,85; $p = 0,008$), 300 mg klopidoģrela PD saņēmušajiem pacientiem 30 dienu laikā pēc PKI būtiski samazinājās kardiovaskulāras nāves, MI un insulta sastopamība (7,5 % pēc klopidoģrela lietošanas pirms ārstēšanas pret 12,0 % pēc placebo lietošanas, HR = 0,59, 95 % TI 0,43–0,81; $p = 0,001$), tomēr šis apvienotais iznākums, vērtējot pētījuma CLARITY kopējo populāciju, nebija statistiski nozīmīgs kā sekundārais mērķa kritērijs. Abu terapijas grupu atšķirības, vērtējot pēc nozīmīgas vai maznozīmīgas asiņošanas biežuma, netika novērotas (2,0 % pēc klopidoģrela lietošanas pirms ārstēšanas pret 1,9 % pēc placebo lietošanas, $p < 0,99$). Šīs analīzes laikā atklātais pamato agrīnu piesātinošas klopidoģrela devas lietošanu pēc STEMI un stratēģiju, kas paredz klopidoģrela premedikāciju visiem pacientiem, kam plānota PKI.

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

Klopidoģrels nozīmīgi samazināja jebkāda cēloņa nāves relatīvo risku par 7 % ($p=0,029$) un atkārtota infarkta, insulta vai nāves kombinēto relatīvo risku par 9 % ($p=0,002$), kas izteikts kā absolūta samazināšanās attiecīgi par 0,5 % un 0,9 %. Šis ieguvums bija neatkarīgs no vecuma, dzimuma, fibrinolītisku līdzekļu lietošanas vai nelietošanas un tika novērots jau pēc 24 stundām.

600 mg piesātinošas klopidoģrela devas lietošana pacientiem ar akūtu koronāro sindromu, kuriem tiek veikta PKI

CURRENT-OASIS-7 (Optimālu klopidoģrela un acetilsalicilskābes devu lietošana, lai samazinātu gadījumu recidīvus – septītā organizācija išēmisko sindromu novēršanas stratēģiju vērtēšanai

("Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes"))

Šajā faktoriālajā pētījumā bija iekļautas 25 086 personas ar akūtu koronāro sindromu, kurām plānota agrīna PKI. Pacienti bija randomizēti nozīmētas vai nu dubultas klopidoģrela devas (600 mg 1. dienā, 150 mg 2.–7. dienā un pēc tam pa 75 mg dienā), lai to lietošanu salīdzinātu ar standartdevu lietošanu (300 mg 1. dienā un pēc tam pa 75 mg dienā), vai lielas ASS devas (300–325 mg dienā), lai to lietošanu salīdzinātu ar mazu ASS devu (75–100 mg dienā) lietošanu. 24 835 iekļautajiem pacientiem, kam bija AKS, tika veikta koronārā angiogrāfija, un 17 263 pacientiem tika veikta PKI. Salīdzinājumā ar standartdevu lietošanu pacientiem, kam bija izdarīta PKI, klopidoģrela dubultdevu lietošana samazināja primārā mērķa kritērija sastopamību (3,9 % pret 4,5 % gadījumu, koriģētā HR = 0,86, 95 % TI 0,74–0,99, p = 0,039) un būtiski samazināja stentu trombozes sastopamību (1,6 % pret 2,3 % gadījumu, HR = 0,68, 95 % TI 0,55–0,85; p = 0,001). Nozīmīgas asiņošanas sastopamība, lietojot klopidoģrela dubultdevu, bija lielāka nekā tā standartdevu lietošanas gadījumā (1,6 % pret 1,1 % gadījumu, HR = 1,41, 95 % TI 1,09–1,83, p = 0,009). Šajā pētījumā 600 mg piesātinošu klopidoģrela devu efektivitāte $\geq$ 75 gadus veciem pacientiem bija līdzīga tai, kas novērota < 75 gadus veciem pacientiem.

ARMYDA-6 MI (Antiagregantu terapija miokarda bojājumu mazināšanai angioplastikas laikā – miokarda infarkts ("The Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty - Myocardial Infarction"))

Šajā randomizētajā prospektīvajā starptautiskajā daudzcentru pētījumā neatliekamas PKI vai STEMI apstākļos tika vērtēta premedikācija ar 600 mg klopidoģrela PD, to salīdzinot ar premedikāciju, izmantojot 300 mg PD. Pacienti pirms PKI saņēma 600 mg (n = 103) klopidoģrela PD vai 300 mg (n = 98) klopidoģrela PD, un no nākamās dienas pēc PKI viņiem uz ne ilgāk kā vienu gadu tika nozīmētas 75 mg klopidoģrela dienas devas. Salīdzinājumā ar 300 mg PD saņemušajiem pacientiem 600 mg PD saņemušajiem pacientiem bija ievērojami mazāks infarkta apjoms. 600 mg PD grupā pēc PKI retāk tika novērota trombolīze, kad MI plūsma bija < 3. pakāpes (5,8 % pret 16,3 % gadījumu, p = 0,031), pacientu izrakstīšanas laikā bija uzlabojusies viņu LVEF ($52,1 \pm 9,5$ % pret $48,8 \pm 11,3$ %, p = 0,026), un līdz 30. dienai retāk tika novēroti nevēlami smagi kardiovaskulāri notikumi (5,8 % pret 15 %, p = 0,049). Netika novērota ne asiņošanas, ne ievadišanas vietā radušos komplikāciju sastopamības palielināšanās (sekundārais mērķa kritērijs 30. dienā).

HORIZONS-AMI (Iznākumu harmonizēšana, akūta miokarda infarkta gadījumos izmantojot revaskularizāciju un stentus ("Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction"))

Šis post hoc analīzes rezultātu pētījums notika, lai novērtētu to, vai 600 mg klopidoģrela PD izraisa straujāku un vairāk izteiktu trombocītu aktivizēšanās inhibīciju. Analīzes laikā salīdzinājumā ar 300 mg devas lietošanu tika vērtēta 600 mg PD ietekme uz līdz 30. dienai novērotajiem klīniskajiem iznākumiem 3311 galvenajā pētījumā iekļautajiem pacientiem (n = 1153 300 mg PD grupā un n = 2158 600 mg PD grupā) pirms katetra ievadīšanas sirdī, pēc pacientu izrakstīšanas no stacionāra $\geq$ 6 mēnešus lietojot 75 mg dienas devas. Rezultāti norādīja uz būtiski mazāku 30 dienu laikā novērotās nāves gadījumu (1,9 % pret 3,1 % gadījumu, p = 0,03), atkārtota infarkta (1,3 % pret 2,3 % gadījumu, p = 0,02) un nepārprotamas vai iespējamās stenta trombozes (1,7 % pret 2,8 % gadījumu, p = 0,04) biežumu pēc 600 mg PD lietošanas, turklāt nebija palielinājies asiņošanas biežums. Saskaņā ar vairāku mainīgo analīzes rezultātiem 600 mg PD lietošana ir neatkarīgs faktors, kas ļauj prognozēt mazāku 30 dienu laikā novērotu ar sirdi saistītu nevēlamu parādību sastopamību (HR = 0,72, 95% TI 0,53–0,98; p = 0,04). Ar koronāro artēriju šuntēšanu (CABG) nesaistītas nozīmīgas asiņošanas sastopamība bija 6,1 % 600 mg PD grupā un 9,4 % 300 mg PD grupā (p = 0,0005). Maznozīmīgas asiņošanas sastopamība bija 11,3 % 600 mg PD grupā un 13,8 % 300 mg PD grupā (p = 0,03).

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

CREDO (Klopidoģrela lietošana nevēlamo blakusparādību sastopamības mazināšanai novērošanas laikā ("Clopidogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation"))

Šī ASV un Kanādā notikušā randomizētā dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījuma laikā tika vērtēts ieguvums, ko rada ilgstoša (12 mēnešus ilga) ārstēšana ar klopidoģrelu pēc PKI. 2116 pacienti tika randomizēti 300 mg klopidoģrela PD (n = 1053) vai placebo (n = 1063) saņemšanai 3–24 stundas

pirms PKI. Visi pacienti saņēma arī 325 mg acetilsalicilskābes devas. Pēc tam abu grupu pacienti 28 dienas pēc kārtas saņēma 75 mg klopīdogrela dienas devas. Klopīdogrela grupas pacienti no 29. dienas 12 mēnešus pēc kārtas saņēma 75 mg klopīdogrela dienas devas, un kontroles grupas pacienti saņēma placebo. Abu grupu pacienti visa pētījuma garumā saņēma 81–325 mg ASS dienas devas. Pēc 1. gada salīdzinājumā ar placebo grupu klopīdogrela grupā tika novērota apvienotā nāves, MI un insulta riska samazināšanās (relatīvi par 26,9 %, 95 % TI 3,9–44,4 %; $p = 0,02$, absolūtā samazināšanās par 3 %). 1. gada laikā netika novērota būtiska plašas asiņošanas (8,8 % gadījumu klopīdogrela grupā pret 6,7 % placebo grupā, $p = 0,07$) vai maznozīmīgas asiņošanas biežuma palielināšanās (5,3 % gadījumu klopīdogrela grupā pret 5,6 % placebo grupā, $p = 0,84$). Galvenais šī pētījuma laikā izdarītais secinājums ir saistīts ar to, ka vismaz vienu gadu ilga klopīdogrela un ASS kombinācijas lietošanas turpināšana statistiski un klīniski nozīmīgi samazina būtisku trombozes gadījumu sastopamību.

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

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

P2Y₁₂ inhibitoru deeskalācija akūta koronārā sindroma gadījumā

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

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

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

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

Kopumā analizēja datus par 645 no 646 pacientiem ar miokarda infarktu ar ST segmenta pacēlumu (*ST-elevation-MI*; STEMI) vai miokarda infarktu bez ST segmenta pacēluma (*non-ST-elevation-MI*; NSTEMI), vai nestabilu stenokardiju (deeskalēta DAPT ($n=322$); nemainīta DAPT ($n=323$)). Pēc viena gada apsekoja 316 pacientus (98,1 %) no deeskalētās DAPT grupas un 318 pacientus (98,5 %)

no nemainītās DAPT grupas. Apsekošanas ilguma mediāna abām grupām bija 359 dienas. Raksturlielumi pētītajā kohortā abās grupās bija līdzīgi.

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

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

Šajā randomizētajā, nemaskētajā pētījumā piedalījās 2 610 biomarkieru pozitīvi pacienti ar AKS pēc veiksmīgas PKI. Pacientus randomizēja, lai viņi saņemtu vai nu 5 vai 10 mg prazugrela dienā (no 0. līdz 14. dienai) ($n=1\ 306$), vai 5 vai 10 mg prazugrela dienā (no 0. līdz 7. dienai), pēc tam terapiju deeskalējot uz 75 mg klopidoģrela dienā (no 8. līdz 14. dienai) ($n=1\ 304$), ko lietoja kombinācijā ar ASS (< 100 mg dienā). 14. dienā veica trombocītu darbības pārbaudi (TDP). Pacienti, kuri lietoja tikai prazugrelu, turpināja lietot šīs zāles 11,5 mēnešus.

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

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

Dubulta antiagregantu terapija (DAPT) pacientiem ar akūtu vieglu II vai vidēja vai augsta riska PIL

DAPT ar klopidoģrela un ASS kombināciju kā ārstēšanas metode insulta profilaksei pēc akūta viegla II vai vidēja vai augsta riska PIL tika pētīta divos randomizētos, pētnieka sponsorētos pētījumos (PSP) – CHANCE un POINT, kuros tika iegūti dati par klīnisko drošumu un efektivitātes galarezultātiem.

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

Šajā randomizētajā, dubultmaskētajā, daudzcentru, ar placebo kontrolētajā klīniskajā pētījumā piedalījās 5 170 ķīnieši ar akūtu PIL (vērtējums ABCD2 skalā bija ≥ 4) vai akūtu vieglu insultu (vērtējums NIHSS bija ≤ 3). Abu grupu pacienti 1. dienā saņēma nemaskētu ASS (devā, kas atbilstoši pētnieka ieskatam bija robežās no 75 līdz 300 mg). Pacienti, kas bija randomizēti klopidoģrela un ASS kombinācijas grupā, 1. dienā saņēma klopidoģrela piesātinošo 300 mg devu, bet turpmāk – laikā no 2. līdz 90. dienai – to lietoja 75 mg dienas devā, un laikā no 2. līdz 21. dienai šīs grupas pacienti saņēma arī ASS 75 mg dienas devu. Pacienti, kas bija randomizēti ASS grupā, laikā no 1. līdz 90. dienai saņēma klopidoģrela placebo versiju, un laikā no 2. līdz 90. dienai – ASS 75 mg dienas devu.

Primārais efektivitātes galarezultāts bija jebkāda jauna (išēmiska vai hemorāģiska) insulta epizode pirmo 90 dienu laikā pēc akūta viegla II vai augsta riska PIL. Šāda epizode bija 212 pacientiem (8,2 %) klopidoģrela un ASS kombinācijas grupā un 303 pacientiem (11,7 %) ASS grupā (risku attiecība [HR] 0,68; 95 % ticamības intervāls [TI]: no 0,57 līdz 0,81; $P < 0,001$). II radās 204 pacientiem (7,9 %) klopidoģrela un ASS kombinācijas grupā un 295 pacientiem (11,4 %) ASS grupā (HR 0,67; 95 % TI: no 0,56 līdz 0,81; $P < 0,001$). Hemorāģisks insults radās 8 pacientiem katrā pētījuma grupā (0,3 % katrā grupā). Vidēji smaga vai smaga asiņošana radās septiņiem pacientiem (0,3 %) klopidoģrela un ASS kombinācijas grupā un astoņiem pacientiem (0,3 %) ASS grupā ($P = 0,73$). Jebkādas asiņošanas epizodes biežums bija 2,3 % klopidoģrela un ASS kombinācijas grupā un 1,6 % ASS grupā (HR 1,41; 95 % TI: no 0,95 līdz 2,10; $P = 0,09$).

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

Šajā ranodomizētajā, dubultmaskētajā, daudzcentru, ar placebo kontrolētajā klīniskajā pētījumā piedalījās 4 881 pacients no visas pasaules ar akūtu PIL (vērtējums ABCD2 skalā ≥ 4) vai vieglu insultu (vērtējums NIHSS ≤ 3). Visi pacienti abās grupās laikā no 1. līdz 90. dienai saņēma nemaskētu ASS (50 - 325 mg devā atbilstoši ārstējošā ārsta ieskatam). Klopidoģrela grupā nejaušināti iedalītie pacienti 1. dienā saņēma piesātinošu klopidoģrela 600 mg devu, bet laikā no 2. līdz 90. dienai lietoja 75 mg dienas devā. Placebo grupā nejaušināti iedalītie pacienti laikā no 1. līdz 90. dienai saņēma klopidoģrela placebo.

Primārais efektivitātes galarezultāts bija nopietnu išēmisku notikumu kopums (II, MI vai išēmiskas vaskulāras komplikācijas izraisīta nāve) laikā līdz 90. dienai. Šāds galarezultāts iestājās 121 pacientam (5,0 %) klopidoģrela un ASS kombinācijas grupā un 160 pacientiem (6,5 %) ASS monoterapijas grupā (HR 0,75; 95 % TI: no 0,59 līdz 0,95; $P = 0,02$). Sekundārais galarezultāts bija II, un tas radās 112 pacientiem (4,6 %) klopidoģrela un ASS kombinācijas grupā un 155 pacientiem (6,3 %) ASS monoterapijas grupā (HR 0,72; 95 % TI: no 0,56 līdz 0,92; $P = 0,01$). Primārais drošuma galarezultāts bija nopietna asiņošana, un tā radās 23 no 2 432 pacientiem (0,9 %), kas lietoja klopidoģrela un ASS kombināciju, un 10 no 2 449 pacientiem (0,4 %), kas lietoja tikai ASS (HR 2,32; 95 % TI: no 1,10 līdz 4,87; $P = 0,02$). Neliela asiņošana radās 40 pacientiem (1,6 %) klopidoģrela un ASS kombinācijas grupā un 13 pacientiem (0,5 %) ASS monoterapijas grupā (HR 3,12; 95 % TI: no 1,67 līdz 5,83; $P < 0,001$).

Analīze par komplikāciju dinamiku pētījumos CHANCE un POINT

DAPT turpināšanai ilgāk par 21 dienu nebija papildu labvēlīgas ietekmes uz efektivitāti. Lai veiktu analīzi par īstermiņa DAPT efektivitāti dinamikā, tika izpētīts nopietnu išēmisku notikumu un nopietnas asiņošanas gadījumu sadalījums laika gaitā atkarībā no terapijas grupas.

1. tabula. Nopietnu išēmisku notikumu un nopietnas asiņošanas epizožu sadalījums laika gaitā atkarībā no terapijas grupas pētījumos CHANCE un POINT

Galarezultāti pētījumos CHANCE un POINT	Terapijas grupa	Notikumu skaits			
		Kopā	1. nedēļā	2. nedēļā	3. nedēļā
Nopietns išēmisks notikums	ASS (n=5035)	458	330	36	21
	CLP+ASA (n=5016)	328	217	30	14
	Atšķirība starp grupām	130	113	6	7
Nopietna asiņošana	ASS (n=5035)	18	4	2	1
	CLP+ASS (n=5016)	30	10	4	2
	Atšķirība starp grupām	-12	-6	-2	-1

Priekškambaru mirgošana

Pētījumos ACTIVE-W un ACTIVE-A, kas bija atsevišķi pētījumi ACTIVE programmas ietvaros, tika iekļauti pacienti ar priekškambaru mirgošanu (PM) un vismaz vienu asinsvadu patoloģiju riska faktoru. Pamatojoties uz iekļaušanas kritērijiem, ārsti pacientus pētījumā ACTIVE-W iekļāva tad, ja viņi bija kandidāti ārstēšanai ar K vitamīna antagonistiem (KVA) (piemēram, varfarīnu). Pētījumā ACTIVE-A tika iekļauti pacienti, kurus ar KVA nebija iespējams ārstēt tādēļ, ka viņi vai nu nespēja vai nevēlējās saņemt šāda veida ārstēšanu.

Pētījumā ACTIVE-W tika pierādīts, ka ārstēšana ar antikoagulantiem – K vitamīna antagonistiem ir efektīvāka par ārstēšanu ar klopidoģrelu un ASS.

Pētījums ACTIVE-A (n=7 554) bija daudzcentru randomizēts dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts pētījums, kura laikā klopidoģrels pa 75 mg dienā + ASS (n=3 772) tika salīdzināts ar placebo + ASS (n=3 782). Ieteiktā ASS deva bija 75 - 100 mg dienā. Pacientu ārstēšanas ilgums bija līdz 5 gadiem.

Programmas ACTIVE ietvaros randomizētajiem pacientiem bija dokumentēta PM, t. i., vai nu pastāvīga PM vai arī vismaz divi intermitējošas PM gadījumi pēdējo sešu mēnešu laikā, turklāt viņiem bija vismaz viens no turpmāk minētajiem riska faktoriem: vecums ≥ 75 gadi vai 55 - 74 gadu vecums kopā ar cukura diabētu, kura dēļ nepieciešama ārstēšana ar zālēm, dokumentēts agrāk bijis MI vai dokumentēta koronāro artēriju slimība; veikta sistēmiskas hipertensijas ārstēšana; agrāk bijis insults, pārejoša išēmijas lēkme (PIL) vai sistēmiska ne-CNS embolija; kreisā kambara disfunkcija ar kreisā kambara izsviedes frakciju $< 45\%$; vai dokumentēta perifēro asinsvadu slimība. Vidējais pēc CHADS₂ iegūto vērtējumpunktu skaits bija 2,0 (robežās no 0 līdz 6).

Galvenie pacientu izslēgšanas kritēriji bija dokumentēta peptiskas čūlas slimība iepriekšējo 6 mēnešu laikā, agrāk bijusi intracerebrāla asiņošana, nozīmīga trombocitopēnija (trombocītu skaits $< 50 \times 10^9/l$), nepieciešamība lietot klopidoģrelu vai perorālos antikoagulantus (PAK) vai kādas no šīm divām vielām nepanesība.

Septiņdesmit trīs procenti (73 %) pētījumā ACTIVE-A iekļauto pacientu ārsta vērtējuma, nespējas ievērot INR (starpautiskās normalizētās attiecības) kontroles prasības, kritienu vai galvas traumu tendences, kā arī specifiska asiņošanas riska dēļ nevarēja saņemt ārstēšanu ar KVA. 26 % pacientu gadījumā ārsta lēmuma pamatā bija pacienta nevēlēšanās lietot KVA.

Pacientu populācija bija 41,8 % sievietes. Vidējais vecums bija 71 gads, bet 41,6 % pacientu vecums bija ≥ 75 gadi. Pavisam 23,0 % pacientu saņēma līdzekļus pret aritmiju, 52,1 % pacientu saņēma bēta blokatorus, 54,6 % pacientu saņēma AKE inhibitorus, bet 25,4 % pacientu saņēma statīnus.

Pacientu, kas sasniedza primāro rezultātu (laiks līdz pirmajam insultam, MI, sistēmiskai ne-CNS embolijai vai asinsvadu patoloģiju izraisītai nāvei), skaits bija 832 (22,1 %) ar klopidoģrelu + ASS ārstētajā grupā un 924 (24,4 %) placebo + ASS grupā (relatīvais riska samazinājums 11,1 %; 95 % TI 2,4 % līdz 19,1 %; $p=0,013$), galvenokārt tādēļ, ka ievērojami samazinājās insultu sastopamība. Insults bija 296 (7,8 %) pacientiem, kas saņēma klopidoģrelu + ASS, un 408 (10,8 %) pacientiem, kas saņēma placebo + ASS (relatīvais riska samazinājums 28,4 %; 95 % TI 16,8 % līdz 38,3 %; $p=0,00001$).

Pediatriskā populācija

Devu palielināšanas pētījumā (PICOLO) ar 86 jaundzimušajiem vai zīdaiņiem līdz 24 mēnešu vecumam, kuriem bija trombozes risks, klopidoģrels tika vērtēts, lietojot secīgas 0,01; 0,1 un 0,2 mg/kg lielas devas jaundzimušajiem un zīdaiņiem un 0,15 mg/kg lielas devas tikai jaundzimušajiem. Lietojot 0,2 mg/kg lielu devu, vidējā sasniegtā procentuālā inhibīcija bija 49,3 % (5 μ mol ADF izraisīta trombocītu agregācija), kas līdzīga tai, kāda novērota pieaugušajiem, kuri lieto pa 75 mg Grepid dienā.

Randomizēta, dubultmaskēta, paralēlu grupu pētījuma (CLARINET) laikā 906 bērnu vecuma pacienti (jaundzimušie un zīdaiņi) ar cianotisku iedzimtu sirds slimību, kuriem bija izveidots paliatīvs sistēmiski-pulmonāls arteriāls šunts, tika randomizēti 0,2 mg/kg lielu klopidoģrela devu (n=467) vai placebo (n=439) saņemšanai kopā ar vienlaicīgu fona terapiju līdz otrās stadijas operācijai. Vidējais

laiks starp paliatīvā šunta izveidi un pirmo pētījuma zāļu devas saņemšanu bija 20 dienas. Aptuveni 88 % pacientu vienlaikus saņēma ASS (1 – 23 mg/kg dienā). Nebija būtisku atšķirību starp abām grupām līdz 120 dienu vecumam attiecībā uz primāri salikto rezultātu (nāvi, šunta trombozi vai ar sirdi saistītu intervenci), ko uzskatīja par trombotiska rakstura (89 [19,1 %] gadījumi klopidoģrela grupā un 90 [20,5 %] gadījumu placebo grupā) (skatīt 4.2. apakšpunktu). Gan klopidoģrela, gan placebo grupā visbiežāk aprakstītā nevēlamā blakusparādība bija asiņošana, tomēr abās grupās asiņošanas sastopamība nozīmīgi neatšķīrās. Šī pētījuma ilgstošajā drošuma novērojumu periodā 26 pacienti, kuriem viena gada vecumā joprojām bija šunts, klopidoģrelu saņēma līdz 18 mēnešu vecumam. Šī pētījuma ilgstošo novērojumu laikā jauni ar drošumu saistīti jautājumi neradās.

Pētījumi CLARINET un PICOLO tika veikti, lietojot atšķaidītu klopidoģrela šķīdumu. Salīdzinošā biopieejamības pētījumā ar pieaugušajiem atšķaidītam klopidoģrela šķīdumam bija raksturīgs līdzīgs galvenā cirkulējošā (neaktīvā) metabolīta absorbcijas apjoms un nedaudz lielāks absorbcijas ātrums nekā lietojot reģistrētās tabletes.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas un atkārtotas 75 mg dienas devas perorālas lietošanas klopidoģrels uzsūcas ātri. Neizmainīta klopidoģrela vidējā koncentrācija plazmā (apmēram 2,2 – 2,5 ng/ml pēc vienas 75 mg devas lietošanas perorāli) izveidojās apmēram 45 minūtes pēc lietošanas. Ņemot vērā klopidoģrela metabolītu izdalīšanos ar urīnu, uzsūkšanās pakāpe ir vismaz 50 %.

Izkliede

In vitro klopidoģrels un galvenais cirkulējošais (neaktīvs) metabolīts atgriezeniski saistās ar cilvēka plazmas olbaltumiem (attiecīgi 98 % un 94 %). *In vitro* saistīšanās nav piesātināma plašā koncentrācijas diapazonā.

Biotransformācija

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

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

Eliminācija

Pēc iekšķīgas ar ^{14}C iezīmēta klopidoģrela lietošanas cilvēkam 120 h laikā pēc devas lietošanas aptuveni 50 % preparāta izdalījās ar urīnu un aptuveni 46 % preparāta ar izkārnījumiem. Pēc vienas 75 mg perorālas devas lietošanas klopidoģrela eliminācijas pusperiods ir apmēram 6 stundas. Galvenā cirkulējošā (neaktīvā) metabolīta eliminācijas pusperiods bija 8 h pēc vienreizējas un atkārtotas lietošanas.

Farmakoģenētiskā ietekme

CYP2C19 iesaistās aktīvā metabolīta un 2-okso-klopidoģrela starpmetabolīta veidošanā. Klopidoģrela aktīvā metabolīta farmakokinētiskās īpašības un antitrombotiskā iedarbība, kā noskaidrots *ex vivo* trombocītu agregācijas vērtēšanā, atšķiras atkarībā no CYP2C19 ģenotipa.

CYP2C19*1 alēle atbilst pilnīgi funkcionējošam metabolismam, kamēr CYP2C19*2 un CYP2C19*3 alēles atbilst nefunkcionējošam metabolismam. Starp visiem baltās rases un 99 % aziātu rases vājo metabolizētāju uz CYP2C19*2 un CYP2C19*3 alēles veido lielāko daļu alēļu ar pavājinātu funkciju.

Citas alēles, kas saistītas ar vājāku metabolismu vai tā trūkumu, ir sastopamas retāk un ietver CYP2C19*4, *5, *6, *7 un *8. Persona ar vāja metabolizētāja statusu būs raksturīga ar divām iepriekš minētajām nefunkcionējošajām alēlēm. Saskaņā ar publicētajiem datiem, vājo CYP2C19 metabolizētāju genotipa sastopamība starp baltās rases pārstāvjiem, melnādainajiem un ķīniešiem ir attiecīgi aptuveni 2 %, 4 % un 14 %. Ir pieejamas testu metodes pacienta CYP2C19 genotipa noteikšanai.

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

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

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

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

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

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

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

Īpašas pacientu grupas

Klopidoģrela aktīvā metabolīta farmakokinētika šīm īpašām pacientu grupām nav zināma.

Nieru darbības traucējumi

Pēc atkārtotas klopidoģrela lietošanas 75 mg dienas devā cilvēkiem ar smagu nieru slimību (kreatinīna klīrenss 5 – 15 ml/min), ADF inducētas trombocītu agregācijas nomākšana bija vājāka (25 %) nekā

novērota veseliem cilvēkiem, asinsteces laika pagarināšanās bija līdzīga kā veseliem cilvēkiem, kas saņēma 75 mg klopīdogrela dienā. Turklāt klīniskā panesamība bija laba visiem pacientiem.

Aknu darbības traucējumi

Pēc atkārtotas 75 mg klopīdogrela devas lietošanas katru dienu 10 dienas pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ADF ierosinātas trombocītu agregācijas inhibīcija bija līdzīga veseliem cilvēkiem novērotai. Vidējā asinsteces laika pagarināšanās arī bija līdzīga abās grupās.

Rase

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

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

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Hidroksipropilceluloze (E463)
Mannīts (E421)
Krospovidons (A tips)
Citronskābes monohidrāts
Makrogols 6000
Stearīnskābe
Nātrija stearilfumarāts

Apvalks

Hipromeloze (E464)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Laktozes monohidrāts
Triacetīns (E1518)
Titāna dioksīds (E171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PE/PVDH-alumīnija blisteri.

Kastītēs pa 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 vai 100 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/09/535/001	14	apvalkotām tabletēm	blisteri (PVH/PE/PVDH/Al)
EU/1/09/535/002	28	apvalkotām tabletēm	blisteri (PVH/PE/PVDH/Al)
EU/1/09/535/003	30	apvalkotām tabletēm	blisteri (PVH/PE/PVDH/Al)
EU/1/09/535/004	50	apvalkotām tabletēm	blisteri (PVH/PE/PVDH/Al)
EU/1/09/535/005	84	apvalkotām tabletēm	blisteri (PVH/PE/PVDH/Al)
EU/1/09/535/006	90	apvalkotām tabletēm	blisteri (PVH/PE/PVDH/Al)
EU/1/09/535/007	100	apvalkotām tabletēm	blisteri (PVH/PE/PVDH/Al)
EU/1/09/535/015	10	apvalkotām tabletēm	blisteri (PVH/PE/PVDH/Al)
EU/1/09/535/016	28	apvalkotām tabletēm	blisteri (PVH/PE/PVDH/Al), kalendārie

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 28. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 11. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (EURD sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

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

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastītes pa 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 vai 100 apvalkotām tabletēm.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Grepid 75 mg apvalkotās tabletes
clopidogrelum

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

Viena apvalkota tablete satur 75 mg klopidogrela (besilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi. Vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/535/001-007
EU/1/09/535/015-016

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Grepid 75 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM
BLISTERI/ 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 vai 100 apvalkotām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Grepid 75 mg apvalkotās tabletes
clopidogrelum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pharmathen S.A.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

Kalendārās dienas

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

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Grepid 75 mg apvalkotās tabletes clopidogrelum

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Grepid un kādam nolūkam tās lieto

Grepid satur klopidogrelu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par antitrombocitāriem līdzekļiem. Trombocīti ir ļoti mazi asins formelementi, kas salīp kopā asinsreces procesā. Novēršot šo salipšanu, antitrombocitārie līdzekļi mazina asins recekļa veidošanās iespēju (procesu, ko sauc par trombozi).

Grepid lieto pieaugušajiem, lai novērstu asins recekļu (trombu) veidošanos cietos asinsvados (artērijās) – procesu, ko sauc par aterotrombozi, kas var izraisīt aterotrombotiskus notikumus (piemēram, insultu, sirdslēkmi vai nāvi).

Grepid Jums parakstīts, lai palīdzētu novērst asins recekļu veidošanos un mazinātu šo smago traucējumu risku, jo

- Jums ir slimība, kuras gadījumā artērijas kļūst cietas (saukta arī par aterosklerozi) un
- Jums agrāk ir bijusi sirdslēkme, insults vai slimība, ko sauc par perifērisko artēriju slimību vai
- Jums ir bijušas stipras sāpes krūtīs, ko sauc par nestabilu stenokardiju vai miokarda infarktu (sirdslēkmi). Šī traucējuma ārstēšanai ārsts var būt Jums nosprostotā vai sašaurinātajā artērijā ievietojis stentu, lai atjaunotu efektīvu asins plūsmu. Jums, iespējams, ir jālieto arī acetilsalicilskābe (viela, kas ir daudzu sāpju un drudzi mazinošu zāļu sastāvā, to lieto arī asins recēšanas novēršanai).
- Jums ir bijuši insulta simptomi, kas ļoti ātri izzuduši (to sauc arī par pārejošu išēmijas lēkmi), vai viegls išēmisks insults. Iespējams, ka jau pirmo 24 stundu laikā pēc šo traucējumu sākuma ārsts ir sācis Jūsu ārstēšanu ar acetilsalicilskābi.
- Jums ir neregulāra sirdsdarbība vai stāvoklis, ko sauc par „priekškambaru mirgošanu” un Jūs nevarat lietot zāles, ko sauc par „perorālajiem antikoagulantiem” (K vitamīna antagonistiem), kas nepieļauj jaunu asins recekļu veidošanos un esošo asins recekļu palielināšanos. Jums ir teikts, ka šī stāvokļa ārstēšanai „perorālie antikoagulanti” ir daudz efektīvāki par acetilsalicilskābi vai kombinētu Grepid un acetilsalicilskābes lietošanu. Jūsu ārstam Grepid plus acetilsalicilskābe jānozīmē, ja Jūs nevarat lietot „perorālos antikoagulantus” un neesat pakļauts masīvas asiņošanas riskam.

2. Kas Jums jāzina pirms Grepid lietošanas

Nelietojiet Grepid šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret klopīdogrelu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir slimība, kas pašreiz izraisa asiņošanu, piemēram, kuņģa čūla vai asiņošana smadzenēs.
- Ja Jums ir smaga aknu slimība.

Ja Jūs domājat, ka kaut kas no minētā attiecas uz Jums, vai ja Jums rodas šaubas, pirms Grepid lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja kāds no tālāk minētiem stāvokļiem attiecas uz Jums, Jums par to jāpastāsta ārstam pirms Grepid lietošanas:

- Ja Jums ir asiņošanas risks, piemēram,
 - slimība, kas rada iekšējas asiņošanas risku (piemēram, kuņģa čūla);
 - asins slimība, kas rada iekšējas asiņošanas iespēju (audu, orgānu vai locītvu asiņošana);
 - nesen bijusi nopietna trauma;
 - nesen veikta operācija (tostarp stomatoloģiska);
 - plānota operācija (tostarp stomatoloģiska) turpmāko 7 dienu laikā.
- Ja Jums ir bijis asiņu receklis smadzeņu artērijā (išēmisks insults), kas radies pēdējo septiņu dienu laikā.
- Ja Jums ir nieru vai aknu slimība.
- Ja Jums kādreiz ir bijusi alerģija vai reakcija pret jebkādam zālēm, ko lietojāt savas slimības ārstēšanai.
- Ja Jums iepriekš ir bijusi netraumatiskas izcelsmes asiņošana galvas smadzenēs.

Kamēr lietojat Grepid:

- Jums jāpastāsta savam ārstam, ja tiek plānota ķirurģiska operācija (arī zobu).
- Jums arī nekavējoties jāpastāsta ārstam, ja Jums attīstās medicīnisks stāvoklis (ko sauc arī par trombotisku trombocitopēnisku purpuru jeb TTP) ar drudzi un asinsizplūdumiem zem ādas, kas var būt sīku sarkanu punktu veidā, kopā ar neizskaidrojami stipru nogurumu, apjukumu, dzeltenu ādu vai acīm (dzelte) (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").
- Ja Jūs iegriežat sev vai savainojat sevi, var paiet ilgāks laiks nekā parasti līdz asiņošana apstājas. Tas ir saistīts ar Jūsu zāļu iedarbību, jo tās kavē asins recekļa veidošanos. Sīku iegriezumu vai ievainojumu gadījumā, piemēram, iegriežot sev skujoties, tas parasti nav jāņem vērā. Tomēr, ja Jūs uztrauc Jūsu asiņošana, Jums uzreiz jāsazinās ar savu ārstu (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").
- Jūsu ārsts var Jums veikt asins analīzes.

Bērni un pusaudži

Nelietojiet šīs zāles bērniem, jo viņiem tās nedarbojas.

Citas zāles un Grepid

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

Dažas citas zāles var ietekmēt Grepid lietošanu vai otrādi.

Jums noteikti jāpasaka ārstam, ja Jūs lietojat:

- zāles, kas var Jums palielināt asiņošanas risku, piemēram:
 - o iekšķīgi lietojamus antikoagulantus – zāles, ko lieto asins recēšanas samazināšanai,
 - o nesteroīdu pretiekaisuma līdzekli, ko parasti izmanto ar sāpēm un/vai iekaisumu norītošu muskuļu vai locītavu slimību ārstēšanai,
 - o heparīnu vai citas injicējamās zāles, ko lieto asins recēšanas mazināšanai,
 - o tiklopidīnu vai citus prettrombocītu līdzekļus,
 - o selektīvos serotonīna atpakaļsaistes inhibitorus (piemēram, bet ne tikai fluoksetīnu vai fluvoksamīnu) – zāles, ko parasti lieto depresijas ārstēšanai,
 - o rifampicīnu (lieto smagu infekciju ārstēšanai),
- omeprazolu vai esomeprazolu – zāles kuņģa darbības traucējumu ārstēšanai,
- flukonazolu vai vorikonazolu – zāles sēnīšu infekcijas ārstēšanai,

- efavirenu vai citas pretretrovīrusu zāles (lieto HIV infekcijas ārstēšanai),
- karbamazepīnu – zāles dažu epilepsijas veidu ārstēšanai,
- moklobemīdu – zāles depresijas ārstēšanai,
- repaglinīdu – zāles diabēta ārstēšanai,
- paklitakselu – zāles vēža ārstēšanai,
- opioīdus: ārstēšanas ar klopidoģrelu laikā informējiet ārstu pirms Jums tiek nozīmēti jebkādi opioīdi (lieto stipru sāpju ārstēšanai);
- rosuvastatīnu (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai).

Ja Jums rodas stipras sāpes krūtīs (nestabila stenokardija vai sirdslēkme), pārejoša išēmijas lēkme vai viegls išēmisks insults, Jums var parakstīt Grepid kombinācijā ar acetilsalicilskābi – vielu, kas ir daudzu sāpju un drudzi mazinošu zāļu sastāvā. Dažkārt lietojot acetilsalicilskābi (ne vairāk par 1 000 mg 24 stundu laikā), komplikācijas parasti nerodas, bet ilgstoša lietošana citos apstākļos jāapspriež ar ārstu.

Grepid kopā ar uzturu un dzērienu

Grepid var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Šīs zāles grūtniecības laikā labāk nelietot.

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

Šo zāļu lietošanas laikā Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti.

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

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Grepid nav raksturīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Grepid satur laktozi

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

Grepid satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Grepid

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

Ieteicamā deva, arī pacientiem ar stāvokli, ko sauc par priekšskambaru mirgošanu (neregulāra sirdsdarbība), ir viena 75 mg Grepid tablete dienā, lietojot iekšķīgi ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm un vienā un tai pašā laikā katru dienu.

Ja Jums ir bijušas stipras sāpes krūtīs (nestabila stenokardija vai sirdslēkme), ārstēšanas sākumā ārsts var Jums dot 300 mg vai 600 mg Grepid (4 vai 8 tabletes pa 75 mg). Pēc tam ieteicamā deva ir viena 75 mg Grepid tablete dienā, kā norādīts iepriekš.

Ja Jums ir bijuši insulta simptomi, kas ļoti ātri izzuduši (šāda veida traucējumus sauc arī par pārejošu išēmijas lēkmi), vai viegls išēmisks insults, ārstēšanas sākumā ārsts var Jums dot 300 mg Grepid devu

(4 tabletes pa 75 mg). Nākamās 3 nedēļas ieteiktā deva ir viena Grepid 75 mg tablete dienā, kā norādīts iepriekš, kopā ar acetilsalicilskābi. Pēc šī perioda beigām ārsts Jums parakstīs vai nu tikai Grepid, vai tikai acetilsalicilskābi.

Jums jālieto Grepid, kamēr ārsts Jums to paraksta.

Ja esat lietojis Grepid vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Grepid

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

Ja atceraties to pēc vairāk nekā 12 stundām lietojiet tikai nākamo devu parastā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja pārtraucat lietot Grepid

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas:

- drudzis, infekcijas pazīmes vai stiprs nogurums. Šie simptomi var rasties reti sastopamas dažu asinsķermenīšu skaita mazināšanās dēļ;
- aknu darbības traucējumu pazīmes, piemēram, dzeltena ādas un/vai acu krāsa (dzelte), saistīta vai nesaistīta ar asiņošanu, kas rodas zem ādas sīku sarkanu punktu veidā, un/vai apjukumu (skatīt 2. punktu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā");
- alerģiskas reakcijas pazīmes.

Biežākā blakusparādība, par kuru ziņots, lietojot Grepid, ir asiņošana. Asiņot var kuņģis vai zarnas, var rasties zilumi un hematoma (neparasta asiņošana vai zilumu veidošanās zemādā), deguna asiņošana, asins piejaukums urīnam. Nelielā skaitā gadījumu ziņots par asiņošanu acīs, asiņošanu galvas smadzenēs, plaušās vai locītavās.

Ja Jums Grepid lietošanas laikā rodas ilgstoša asiņošana

Ja esat sev iegriezis vai guvis traumu, līdz asiņošanas apturēšanai var pāiet ilgāks laiks. Tas ir saistīts ar zāļu iedarbību, jo tās kavē asins recēkļa veidošanos. Tas parasti neattiecas uz nelieliem iegriezumiem un traumām, piemēram, sagriešanos skujoties. Tomēr, ja Jūs uztrauc Jūsu asiņošana, nekavējoties jāsazinās ar ārstu (skatīt 2. punktu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Citas blakusparādības ir šādas:

Biežas blakusparādība (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):
caureja, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi vai grēmas.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):
galvassāpes, kuņģa čūla, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, pārmērīga gāzu veidošanās kuņģī vai zarnās, izsitumi, nieze, reibonis, tirpšana un nejutīgums.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):
vertigo, krūšu palielināšanās vīriešiem.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):
dzelte; stipras vēdera sāpes ar muguras sāpēm vai bez tām; drudzis, apgrūtināta elpošana, dažkārt kopā ar klepu; vispārējas alerģiskas reakcijas (piemēram, vispārēja karstuma sajūta ar pēkšņu vispārīgu diskomforta sajūtu līdz pat ģībonim); pietūkums mutē; bulozi ādas izsitumi, alerģiskas ādas reakcijas; mutes dobuma iekaisums (stomatīts); asinsspiediena pazemināšanās; apjukums, halucinācijas; locītavu sāpes; muskuļu sāpes; garšas sajūtas pārmaiņas vai garšas sajūtas zudums.

Blakusparādības, kuru biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):
paaugstinātas jutības reakcijas ar sāpēm krūtīs vai vēderā, noturīgi zema cukura līmeņa asinīs simptomi.

Bez tam Jūsu ārsts var atklāt pārmaiņas Jūsu asins vai urīna analīzēs.

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Grepid

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc *Der. līdz.* Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Nelietojiet šīs zāles, ja ievērojat jebkādas bojājuma pazīmes.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Grepid satur

- Aktīvā viela ir klopidoġrels. Viena apvalkota tablete satur 75 mg klopidoġrela (besilāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir (skatīt 2. punktu “Grepid satur laktozi”):
Tabletes kodolā: mikrokristāliskā celuloze, hidroksipropilceluloze (E463), mannīts (E421), krospovidons (A tips), citronskābes monohidrāts, makrogols 6000, stearīnskābe, nātrijs stearilfumarāts.
Tabletes apvalkā: hipromeloze (E464), sarkanais dzelzs oksīds (E172), laktozes monohidrāts, triacetīns (E1518), titāna dioksīds (E171).

Grepid ārējais izskats un iepakojums

Grepid apvalkotās tabletes ir sārtas, apaļas un abpusēji izliektas.

Tās ir pieejamas PVH/PE/PVDH-alumīnija blisteros, kas iepakoti kastītēs pa 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 vai 100 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

vai
Orifarm Generics A/S
Energivej 15
5260 Odense S,
Dānija

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

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

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

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 6664805-806

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <MM/GGGG>

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