

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg κλοπιδογρέλης (ως όξινη θεική) και 75 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος (ΑΣΟ).

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 102,6 mg λακτόζης (ως λακτόζη μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Κίτρινα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σχήματος καψακίου δισκία. Τα δισκία έχουν μήκος 14,0 mm και πλάτος 6,8 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ενδείκνυται για την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών συμβαμάτων σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν ήδη τόσο κλοπιδογρέλη όσο και ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ).

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν συνδυασμού σταθερής δόσης για τη συνέχιση της θεραπείας σε:

- Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (ασταθής στηθάγχη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που υποβάλλονται σε τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent) μετά από διαδερμική επέμβαση στεφανιαίων
- Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST, σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται συντηρητικά και είναι κατάλληλοι να λάβουν θρομβολυτική αγωγή

Για περισσότερες πληροφορίες παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

- Ενήλικες και ηλικιωμένος πληθυσμός

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva πρέπει να δίνεται ως εφάπαξ ημερήσια δόση 75 mg/75 mg.

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva χρησιμοποιείται μετά την έναρξη της θεραπείας με κλοπιδογρέλη και ΑΣΟ που χορηγούνται ξεχωριστά.

- Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (ασταθής στηθάγχη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q): Η ιδανική διάρκεια της αγωγής δεν έχει επίσημα προσδιοριστεί. Στοιχεία κλινικών δοκιμών υποστηρίζουν τη χρήση μέχρι 12 μήνες, με το μέγιστο όφελος να παρατηρείται στους 3 μήνες (βλ. παράγραφο 5.1). Εάν η χρήση του

συνδυασμού κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος διακοπεί, οι ασθενείς μπορεί να αποκομίσουν οφέλη από τη συνέχιση ενός αντιαθρομβωτικού φαρμακευτικού προϊόντος.

- Σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST: Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά το συντομότερο δυνατό μετά την έναρξη των συμπτωμάτων και να συνεχίζεται για τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες. Το όφελος από το συνδυασμό της κλοπιδογρέλης με ΑΣΟ για διάστημα μεγαλύτερο των τεσσάρων εβδομάδων δεν έχει μελετηθεί σε αυτό το πλαίσιο (βλ. παράγραφο 5.1). Εάν η χρήση του συνδυασμού κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος διακοπεί, οι ασθενείς μπορεί να αποκομίσουν οφέλη από τη συνέχιση ενός αντιαθρομβωτικού φαρμακευτικού προϊόντος.

Εάν παραλειφθεί μία δόση:

- Εντός λιγότερων από 12 ωρών μετά την κανονική προγραμματισμένη ώρα: οι ασθενείς θα πρέπει να πάρουν αμέσως τη δόση και στη συνέχεια να πάρουν την επόμενη δόση στην κανονική προγραμματισμένη ώρα.
- Για περισσότερες από 12 ώρες: οι ασθενείς θα πρέπει να πάρουν την επόμενη δόση στην κανονική προγραμματισμένη ώρα και δεν θα πρέπει να πάρουν διπλή δόση.
- Παιδιατρικός πληθυσμός
Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό.
- Νεφρική δυσλειτουργία
Ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3). Η θεραπευτική εμπειρία είναι περιορισμένη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4). Συνεπώς, ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.
- Ηπατική δυσλειτουργία
Ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3). Η θεραπευτική εμπειρία είναι περιορισμένη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική νόσο, οι οποίοι μπορεί να παρουσιάσουν αιμορραγική προδιάθεση (βλ. παράγραφο 4.4). Συνεπώς, ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Τρόπος χορήγησης

Για από του στόματος χρήση.

Μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Λόγω της παρουσίας και των δύο συστατικών του φαρμακευτικού προϊόντος, το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva αντενδείκνυται σε περίπτωση:

- Υπερευαισθησίας στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 2 ή στην παράγραφο 6.1.
- Σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας.
- Ενεργού παθολογικής αιμορραγίας, όπως πεπτικό έλκος ή ενδοκρανιακή αιμορραγία.

Επιπλέον, λόγω της παρουσίας ΑΣΟ, η χρήση του επίσης αντενδείκνυται σε περίπτωση:

- Υπερευαισθησίας σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και συνδρόμου άσθματος, ρινίτιδας και ρινικών πολυπόδων. Ασθενείς με προϋπάρχουσα μαστοκυττάρωση, στους οποίους η χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος ενδέχεται να επάγει σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (περιλαμβανομένης της κυκλοφορικής καταπληξίας με έξαψη, της υπότασης, της ταχυκαρδίας και του εμέτου).
- Σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας.

- Τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αιμορραγία και αιματολογικές διαταραχές

Λόγω του κινδύνου αιμορραγίας και αιματολογικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων, θα πρέπει να διενεργείται εγκαίρως μέτρηση των έμμορφων συστατικών του αίματος, και/ή άλλες σχετικές εξετάσεις οποτεδήποτε κλινικά συμπτώματα που υποδηλώνουν αιμορραγία εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Ως διπλός αντιαμοπεταλιακός παράγοντας, ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που μπορεί να είναι σε κίνδυνο αυξημένης αιμορραγίας από τραύμα, χειρουργική επέμβαση ή άλλες παθολογικές καταστάσεις και σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με άλλα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της καρβοξυλάσης Cox-2, της ηπαρίνης, των αναστολέων των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa, των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) ή των θρομβολυτικών. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για κάθε σημείο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένης της λαθάνουσας αιμορραγίας, ειδικά κατά τις πρώτες εβδομάδες της αγωγής και/ή μετά από επεμβατικές καρδιολογικές διαδικασίες ή χειρουργική επέμβαση. Η ταυτόχρονη χορήγηση του συνδυασμού κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος με από του στόματος αντιπηκτικά δεν συνιστάται επειδή μπορεί να αυξήσει την ένταση της αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνουν τους γιατρούς και τους οδοντιάτρους ότι λαμβάνουν το συνδυασμό κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος, πριν από τον προγραμματισμό κάθε χειρουργικής επέμβασης και πριν από τη λήψη κάθε νέου φαρμακευτικού προϊόντος. Όπου εξετάζεται το ενδεχόμενο εκλεκτικής χειρουργικής επέμβασης, θα πρέπει να επανεξεταστεί η ανάγκη θεραπείας με διπλό αντιαμοπεταλιακό παράγοντα και να διερευνηθεί το ενδεχόμενο χρήσης μονού αιμοπεταλιακού παράγοντα. Εάν οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν προσωρινά την αντιαμοπεταλιακή θεραπεία, η χορήγηση του συνδυασμού κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος θα πρέπει να διακοπεί 7 ημέρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση.

Ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος παρατείνει το χρόνο ροής και θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς, οι οποίοι έχουν βλάβες με τάση να αιμορραγήσουν (ιδιαίτερα γαστρεντερικές και ενδοφθάλμιες).

Οι ασθενείς θα πρέπει επίσης να ενημερωθούν ότι όταν λαμβάνουν το συνδυασμό κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος ίσως χρειαστεί περισσότερος χρόνος απ' ό,τι συνήθως προκειμένου να σταματήσει η αιμορραγία και ότι θα πρέπει να αναφέρουν οποιαδήποτε ασυνήθιστη (ως προς την εντόπιση ή τη διάρκεια) αιμορραγία στο γιατρό τους.

Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα (TTP)

Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα (TTP) μετά από χρήση κλοπιδογρέλης, μερικές φορές μετά από μικρής διάρκειας έκθεση. Χαρακτηρίζεται από θρομβοπενία και μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία που συνδέεται είτε με νευρολογικά ευρήματα, νεφρική δυσλειτουργία ή με πυρετό. Η TTP είναι μία δυνητικά θανατηφόρος κατάσταση που απαιτεί έγκαιρη αγωγή, συμπεριλαμβανομένης της πλασμαφαίρεσης.

Επίκτητη αιμοφιλία

Επίκτητη αιμοφιλία έχει αναφερθεί μετά από χρήση της κλοπιδογρέλης. Σε περιπτώσεις επιβεβαιωμένης μεμονωμένης παράτασης του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) με ή χωρίς αιμορραγία, πρέπει να εξετάζεται η επίκτητη αιμοφιλία. Οι ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση επίκτητης αιμοφιλίας πρέπει να αντιμετωπίζονται και να θεραπεύονται από ειδικούς και ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος πρέπει να διακόπτεται.

Πρόσφατο παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Σε ασθενείς με πρόσφατο παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο υποτροπιάζοντων ισχαιμικών επεισοδίων, ο συνδυασμός ΑΣΟ και κλοπιδογρέλης έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τα επεισόδια μείζονος αιμορραγίας. Συνεπώς, μία τέτοια

προσθήκη θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή εκτός των κλινικών καταστάσεων όπου ο συνδυασμός έχει αποδειχθεί ευεργετικός.

Κυτόχρωμα P450 2C19 (CYP2C19)

Φαρμακογενετική: Σε ασθενείς με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα του CYP2C19, η κλοπιδογρέλη στις συνιστώμενες δόσεις σχηματίζει λιγότερη ποσότητα από το δραστικό μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης και έχει μικρότερη επίδραση στη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Εξετάσεις είναι διαθέσιμες για την ταυτοποίηση του γονότυπου του CYP2C19 ενός ασθενούς.

Επειδή η κλοπιδογρέλη μεταβολίζεται στο δραστικό μεταβολίτη της εν μέρει από το CYP2C19, η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου αυτού θα αναμένεται να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα του δραστικού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης. Η κλινική συσχέτιση της αλληλεπίδρασης αυτής είναι αβέβαιη. Ως προφύλαξη, η ταυτόχρονη χρήση των ισχυρών ή μέτριων αναστολέων του CYP2C19 πρέπει να αποθαρρύνεται (βλ. παράγραφο 4.5 για μια λίστα αναστολέων του CYP2C19, βλ. επίσης παράγραφο 5.2).

Διασταυρούμενες αντιδράσεις μεταξύ θειενοπυριδινών

Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται για ιστορικό υπερευαισθησίας σε κάποια άλλη θειενοπυριδίνη (όπως κλοπιδογρέλη, τικλοπιδίνη, πρασουγρέλη), δεδομένου ότι έχει αναφερθεί διασταυρούμενη αντίδραση ανάμεσα σε θειενοπυριδίνες (βλ. παράγραφο 4.8). Οι θειενοπυριδίνες ενδέχεται να προκαλέσουν ήπιες έως σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις όπως εξάνθημα, αγγειοοίδημα ή αιματολογικές διασταυρούμενες αντιδράσεις όπως θρομβοπενία και ουδετεροπενία. Οι ασθενείς που είχαν αναπτύξει προηγούμενη αλλεργική αντίδραση και/ή αιματολογική αντίδραση σε μία θειενοπυριδίνη ενδέχεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της ίδιας ή άλλης αντίδρασης σε κάποια άλλη θειενοπυριδίνη. Συνιστάται παρακολούθηση των ασθενών με γνωστή αλλεργία στις θειενοπυριδίνες για σημεία υπερευαισθησίας.

Απαιτείται προσοχή λόγω του ΑΣΟ

- Σε ασθενείς με ιστορικό άσθματος ή αλλεργικών διαταραχών, καθώς βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας
- Σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα, καθώς χαμηλές δόσεις ΑΣΟ αυξάνουν τις συγκεντρώσεις ουρικού οξέος.
- Σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών, καθώς υπάρχει πιθανή σχέση μεταξύ του ΑΣΟ και του Συνδρόμου Reye. Το σύνδρομο Reye είναι μία πολύ σπάνια νόσος, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος.

Γαστρεντερικό (ΓΕ)

Ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό πεπτικού έλκους ή γαστροδωδεκαδακτυλικής αιμορραγίας ή ελασσόνων συμπτωμάτων από το ανώτερο ΓΕ, καθώς αυτά μπορεί να οφείλονται σε γαστρικό έλκος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε γαστρική αιμορραγία. Μπορεί να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες από το ΓΕ, συμπεριλαμβανομένων της γαστραλγίας, του καύσου, της ναυτίας, του εμέτου και της ΓΕ αιμορραγίας. Αν και ήπια συμπτώματα από το ανώτερο ΓΕ, όπως η δυσπεψία, είναι συνήθη και μπορεί να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι γιατροί θα πρέπει να παραμένουν σε εγρήγορση για σημεία εξέλκωσης και αιμορραγίας, ακόμη και εν τη απουσία προηγούμενων συμπτωμάτων από το ΓΕ. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την εμφάνιση σημείων και συμπτωμάτων ανεπιθύμητων ενεργειών από το ΓΕ, όπως επίσης και σχετικά με τις ενέργειες που θα πρέπει να γίνουν εάν αυτά εμφανιστούν (βλ. παράγραφο 4.8).

Εκδοχα

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψης λακτάσης Lapp ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντιπηκτικά από του στόματος

Η συγχορήγηση του συνδυασμού κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος και αντιπηκτικών από του στόματος δεν συνιστάται διότι μπορεί να αυξήσει την ένταση της αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4). Αν και η χορήγηση κλοπιδογρέλης 75 mg/ημέρα δεν τροποποίησε τη φαρμακοκινητική της S-βαρφαρίνης ή του INR (διεθνούς ομαλοποιημένης σχέσης) σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη, η συγχορήγηση κλοπιδογρέλης με βαρφαρίνη αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας λόγω ανεξάρτητων λειτουργιών της αιμόστασης.

Αναστολείς των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa

Ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολείς των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπαρίνη

Σε μια κλινική μελέτη που έγινε σε υγιή άτομα, η κλοπιδογρέλη δεν κατέστησε αναγκαία τη μεταβολή της δόσης της ηπαρίνης, ούτε μετέβαλε τη δράση της ηπαρίνης στην πήξη. Η ταυτόχρονη χορήγηση της ηπαρίνης δεν επηρέασε την αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων που προκαλείται από την κλοπιδογρέλη. Μία φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ του συνδυασμού κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος και της ηπαρίνης είναι πιθανή, με αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας. Συνεπώς, η συγχορήγηση τους θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

Θρομβολυτικά

Η ασφάλεια της ταυτόχρονης χορήγησης κλοπιδογρέλης, ειδικών ή μη για το ινώδες θρομβολυτικών παραγόντων και ηπαρινών αξιολογήθηκε σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η συχνότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικής αιμορραγίας ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε, όταν τα θρομβολυτικά φάρμακα και η ηπαρίνη συγχορηγήθηκαν με ΑΣΟ (βλέπε παράγραφο 4.8). Η ασφάλεια της συγχορήγησης του συνδυασμού κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος με άλλους θρομβολυτικούς παράγοντες δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί επισήμως και θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

ΜΣΑΦ

Σε μια κλινική μελέτη που έγινε σε υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση κλοπιδογρέλης και ναπροξένης αύξησε τη λανθάνουσα απώλεια αίματος από το γαστρεντερικό. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της καρβοξυλάσης Cox-2, δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η ιβουπροφαίνη μπορεί να αναστείλει την επίδραση της χαμηλής δόσης ασπιρίνης στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης. Ωστόσο, οι περιορισμοί αυτών των δεδομένων και οι ασάφειες που αφορούν στην προβολή των *ex vivo* δεδομένων στην κλινική κατάσταση υποδηλώνουν ότι δεν μπορούν να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα για την τακτική χρήση ιβουπροφαίνης, ενώ η απουσία κλινικά σχετικής επίδρασης θεωρείται πολύ πιθανή με την περιστασιακή χρήση ιβουπροφαίνης (βλ. παράγραφο 5.1).

SSRIs

Εφόσον οι SSRIs επηρεάζουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας, η ταυτόχρονη χορήγηση των SSRIs με κλοπιδογρέλη πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Άλλες ταυτόχρονες θεραπείες με κλοπιδογρέλη

Επειδή η κλοπιδογρέλη μεταβολίζεται εν μέρει μέσω του CYP2C19 για να προκύψει ο δραστικός μεταβολίτης της, η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν τη δράση αυτού του ενζύμου αναμένεται ότι θα έχει ως αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα του δραστικού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης. Η κλινική συσχέτιση της αλληλεπίδρασης αυτής είναι αβέβαιη. Ως προφύλαξη, η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών ή μέτριων αναστολέων του CYP2C19 πρέπει να αποθαρρύνεται (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP2C19 περιλαμβάνουν την ομεπραζόλη και την εσομεπραζόλη, τη φλουβοξαμίνη, τη φλουοξετίνη, τη μοκλοβεμίδη, τη βορικοναζόλη, τη

φλουκοναζόλη, την τικλοπιδίνη, τη σιπροφλοξασίνη, τη σιμετιδίνη, την καρβαμαζεπίνη, την οξκαρβαζεπίνη και τη χλωραμφαινικόλη.

Αναστολείς της Αντλίας Πρωτονίων (ΑΠΠ)

Η χορήγηση 80 mg ομεπραζόλης εφάπαξ ημερησίως, είτε στον ίδιο χρόνο με την κλοπιδογρέλη, είτε με 12 ώρες μεταξύ των χορηγήσεων των δύο φαρμάκων, μείωσε την έκθεση του δραστικού μεταβολίτη κατά 45% (δόση φόρτισης) και 40% (δόση συντήρησης). Η μείωση σχετίστηκε με 39% (δόση φόρτισης) και 21% (δόση συντήρησης) μείωση της αναστολής της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Η εσομεπραζόλη αναμένεται να έχει παρόμοια αλληλεπίδραση με την κλοπιδογρέλη.

Αντιφατικά δεδομένα για τις κλινικές επιπλοκές αυτής της φαρμακοκινητικής (ΦΚ)/φαρμακοδυναμικής (ΦΔ) αλληλεπίδρασης αναφορικά με μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα έχουν αναφερθεί από μελέτες παρατήρησης και κλινικές μελέτες. Ως προφύλαξη, η ταυτόχρονη χρήση ομεπραζόλης ή εσομεπραζόλης πρέπει να αποθαρρύνεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Λιγότερο έντονες μειώσεις της έκθεσης του μεταβολίτη έχει παρατηρηθεί με την παντοπραζόλη ή τη λανσοπραζόλη.

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα του δραστικού μεταβολίτη μειώθηκαν κατά 20% (δόση φόρτισης) και κατά 14% (δόση συντήρησης) κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης αγωγής με 80 mg παντοπραζόλης εφάπαξ ημερησίως. Αυτό συσχετίστηκε με μείωση της μέσης αναστολής της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων κατά 15% και 11%, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η κλοπιδογρέλη μπορεί να χορηγείται με την παντοπραζόλη.

Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τα οξέα του στομάχου όπως οι H₂ αποκλειστές (με εξαίρεση τη σιμετιδίνη, η οποία είναι αναστολέας του CYP2C19) ή τα αντιόξινα επηρεάζουν την αντιαιμοπεταλιακή δράση της κλοπιδογρέλης.

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: Ένας αριθμός κλινικών μελετών έχουν γίνει με την κλοπιδογρέλη και άλλα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα, ώστε να ερευνηθεί η δυνατότητα φαρμακοδυναμικών και φαρμακοκινητικών (ΦΚ) αλληλεπιδράσεων. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις, όταν η κλοπιδογρέλη συγχωρηγήθηκε με ατενολόλη, νιφεδιπίνη, ή με συνδυασμό ατενολόλης και νιφεδιπίνης. Επιπλέον, η φαρμακοδυναμική δράση της κλοπιδογρέλης δεν επηρεάστηκε σημαντικά με τη συγχωρήγηση φαινοβαρβιτάλης ή οιστρογόνων.

Η φαρμακοκινητική της διγοξίνης ή της θεοφυλλίνης δε μεταβλήθηκε με τη συγχωρήγηση της κλοπιδογρέλης. Τα αντιόξινα δε μετέβαλαν το βαθμό της απορρόφησης της κλοπιδογρέλης.

Δεδομένα από τη μελέτη CAPRIE υποδεικνύουν ότι η φαινυτοΐνη και η τολβουταμίδη οι οποίες μεταβολίζονται από το CYP2C19 είναι δυνατό να συγχωρηγηθούν ασφαλώς με την κλοπιδογρέλη.

Άλλες συγχωρηγούμενες θεραπείες με ΑΣΟ

Αλληλεπιδράσεις με τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα έχουν αναφερθεί με τη χρήση του ΑΣΟ:

Ουρικοζουρικά (βενζοβρομαρόνη, προβενεκίδη ή σουλφινπυραζόνη)

Απαιτείται προσοχή διότι το ΑΣΟ μπορεί να αναστείλει την επίδραση των ουρικοζουρικών παραγόντων μέσω ανταγωνιστικής απέκκρισης του ουρικού οξέος.

Μεθοτρεξάτη

Λόγω της παρουσίας ΑΣΟ, η μεθοτρεξάτη σε δόσεις υψηλότερες των 20 mg/εβδομάδα θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή μαζί με το συνδυασμό κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος, καθώς αυτό μπορεί να αναστείλει τη νεφρική κάθαρση της μεθοτρεξάτης, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε τοξικότητα του μυελού των οστών.

Άλλες αλληλεπιδράσεις με το ΑΣΟ

Έχουν επίσης αναφερθεί αλληλεπιδράσεις με τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα με υψηλότερες (αντιφλεγμονώδεις) δόσεις ΑΣΟ: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ),

ακεταζολαμίδα, αντιεπιληπτικά (φαινοytoΐνη και βαλπροϊκό οξύ), β-αναστολείς, διουρητικά και από του στόματος υπογλυκαιμικοί παράγοντες.

Άλλες αλληλεπιδράσεις με την κλοπιδογρέλη και το ΑΣΟ

Περισσότεροι από 30.000 ασθενείς συμμετείχαν στις κλινικές δοκιμές με κλοπιδογρέλη σε συνδυασμό με ΑΣΟ σε δόσεις συντήρησης χαμηλότερες ή ίσες των 325 mg, και έλαβαν μια ποικιλία συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων των διουρητικών, των β-αναστολέων, των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αναστολείς ΜΕΑ), των ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου, των παραγόντων μείωσης των επιπέδων χοληστερόλης, των αγγειοδιασταλτικών των στεφανιαίων αγγείων, των αντιδιαβητικών παραγόντων (συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης), των αντιεπιληπτικών παραγόντων και των ανταγωνιστών των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης Πb/Πa, χωρίς ευρήματα κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων αλληλεπιδράσεων.

Πέρα από τις συγκεκριμένες πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις των φαρμακευτικών προϊόντων που περιγράφονται πιο πάνω, δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης του συνδυασμού κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος με κάποια φαρμακευτικά προϊόντα που συνήθως χορηγούνται σε ασθενείς με αθηροθρομβωτική νόσο.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με την έκθεση στο συνδυασμό κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος κατά την εγκυμοσύνη. Ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τα δύο πρώτα τρίμηνα της εγκυμοσύνης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με κλοπιδογρέλη/ΑΣΟ.

Λόγω της παρουσίας του ΑΣΟ, ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος αντενδείκνυται κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.

Κλοπιδογρέλη:

Επειδή δεν είναι διαθέσιμα κλινικά δεδομένα από την έκθεση σε κλοπιδογρέλη κατά την κύηση, είναι προτιμότερο να μη χρησιμοποιείται η κλοπιδογρέλη κατά την κύηση ως μέτρο προφύλαξης.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση βλαπτική επίδραση αναφορικά με την κύηση, την εμβρυονική/εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό ή τη μετά τη γέννηση ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

ΑΣΟ:

Χαμηλές δόσεις (έως 100 mg/ημέρα):

Κλινικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι δόσεις έως και 100 mg/ημέρα για περιορισμένη μαιευτική χρήση, η οποία απαιτεί εξειδικευμένη παρακολούθηση, φαίνονται να είναι ασφαλείς.

Δόσεις 100-500 mg/ημέρα:

Υπάρχει ανεπαρκής κλινική εμπειρία σχετικά με τη χρήση δόσεων άνω των 100 mg/ημέρα και έως τα 500 mg/ημέρα. Συνεπώς, οι πιο κάτω συστάσεις για δόσεις των 500 mg/ημέρα και άνω ισχύουν επίσης και για αυτό το δοσολογικό εύρος.

Δόσεις 500 mg/ημέρα και άνω:

Η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την εγκυμοσύνη ή/και την ανάπτυξη του εμβρύου. Δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες υποδηλώνουν έναν αυξημένο κίνδυνο αποβολής και καρδιακής δυσμορφίας και γαστροσχισής μετά τη χρήση ενός αναστολέα σύνθεσης προσταγλανδινών κατά τα πρώιμα στάδια της εγκυμοσύνης. Ο απόλυτος κίνδυνος για καρδιαγγειακή δυσμορφία ήταν αυξημένος από λιγότερο από 1% σε έως και 1,5% περίπου. Ο κίνδυνος πιστεύεται ότι αυξάνεται με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Σε πειραματόζωα, η χορήγηση ενός αναστολέα σύνθεσης προσταγλανδινών έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Έως την 24^η αμνηορροϊκή εβδομάδα (5^{ος} μήνας της

εγκυμοσύνης), δεν θα πρέπει να χορηγείται ακετυλοσαλικυλικό οξύ παρά μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν χρησιμοποιείται ακετυλοσαλικυλικό οξύ από μία γυναίκα που προσπαθεί να συλλάβει, ή έως την 24^η αμνηρορροϊκή εβδομάδα (5^{ος} μήνας της εγκυμοσύνης), η δόση θα πρέπει να διατηρείται όσο το δυνατόν χαμηλότερη και η διάρκεια της θεραπείας όσο το δυνατόν πιο σύντομη.

Από την έναρξη του έκτου μήνα της εγκυμοσύνης, όλοι οι αναστολείς σύνθεσης προσταγλανδινών μπορεί να εκθέσουν:

- το έμβρυο σε:
 - καρδιοπνευμονική τοξικότητα (με πρόωρη σύγκλειση του αρτηριακού πόρου και πνευμονική υπέρταση)
 - νεφρική δυσλειτουργία, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε νεφρική ανεπάρκεια με ολιγοϋδράμνιο
- τη μητέρα και το νεογνό, κατά την ολοκλήρωση της εγκυμοσύνης, σε:
 - πιθανή παράταση του χρόνου ροής, μία αντι-συσσωρευτική επίδραση που μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και σε πολύ χαμηλές δόσεις
 - αναστολή των συσπάσεων της μήτρας, με αποτέλεσμα καθυστερημένο ή παρατεταμένο τοκετό.

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν η κλοπιδογρέλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει απέκκριση της κλοπιδογρέλης στο μητρικό γάλα. Το ΑΣΟ είναι γνωστό ότι απεκκρίνεται σε περιορισμένες ποσότητες στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με το συνδυασμό κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα για το συνδυασμό κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Η κλοπιδογρέλη δεν έχει καταδειχτεί σε μελέτες σε ζώα ότι επηρεάζει τη γονιμότητα. Είναι άγνωστο εάν το ΑΣΟ επηρεάζει τη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος δεν έχει καμιά ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της κλοπιδογρέλης αξιολογήθηκε σε περισσότερους από 42.000 ασθενείς που έχουν συμμετάσχει σε κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων περισσότερων από 30.000 ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με κλοπιδογρέλη σε συνδυασμό με ΑΣΟ και περισσότερων από 9.000 ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία για 1 χρόνο ή περισσότερο. Οι κλινικά σχετικές με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε τέσσερις μείζονες μελέτες, τη μελέτη CAPRIE (μία μελέτη που συγκρίνει τη μονοθεραπεία κλοπιδογρέλης με το ΑΣΟ) και τις μελέτες CURE, CLARITY και COMMIT (μελέτες που συγκρίνουν την κλοπιδογρέλη μαζί με ΑΣΟ έναντι της μονοθεραπείας με ΑΣΟ) περιγράφονται παρακάτω. Συνολικά, με την κλοπιδογρέλη 75 mg ημερησίως, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες με το ΑΣΟ 325 mg ημερησίως στη μελέτη CAPRIE, ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο και τη φυλή. Επί πλέον της εμπειρίας από τις κλινικές μελέτες, ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί αυθορμητώς.

Η αιμορραγία είναι η πιο συχνή αντίδραση που αναφέρθηκε τόσο σε κλινικές μελέτες όσο και με βάση την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, όπου αναφέρθηκε κυρίως κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της θεραπείας.

Σε ασθενείς της μελέτης CAPRIE που έλαβαν θεραπεία είτε με κλοπιδογρέλη είτε με ΑΣΟ, η συνολική συχνότητα κάθε είδους αιμορραγίας ήταν 9,3 %. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών περιστατικών ήταν παρόμοια για την κλοπιδογρέλη και για το ΑΣΟ.

Στη μελέτη CURE δεν παρουσιάστηκαν επιπλέον μείζονες αιμορραγίες με τον συνδυασμό κλοπιδογρέλης και ΑΣΟ σε διάστημα 7 ημερών μετά την επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, σε ασθενείς που σταμάτησαν τη θεραπεία για περισσότερες από 5 ημέρες πριν τη χειρουργική επέμβαση. Σε ασθενείς που συνέχισαν την αγωγή εντός 5 ημερών από την επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, η συχνότητα των επεισοδίων ήταν 9,6% για την κλοπιδογρέλη μαζί με ΑΣΟ και 6,3% για το ΑΣΟ μόνο.

Στη μελέτη CLARITY, υπήρχε συνολική αύξηση των αιμορραγιών στην ομάδα κλοπιδογρέλης μαζί με ΑΣΟ έναντι της ομάδας που έκανε θεραπεία μόνο με ΑΣΟ. Η συχνότητα εμφάνισης μείζονος αιμορραγίας ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων. Τα αποτελέσματα αυτά ισχύουν και για τις υποομάδες ασθενών όπως ορίζονται από χαρακτηριστικά αναφοράς και από τον τύπο της θεραπείας με ινωδολυτικά ή ηπαρίνη.

Στη μελέτη COMMIT, το συνολικό ποσοστό μη εγκεφαλικής μείζονος αιμορραγίας ή εγκεφαλικής αιμορραγίας ήταν χαμηλό και παρόμοιο και στις δύο ομάδες.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν με την κλοπιδογρέλη μόνη, με το ΑΣΟ μόνο* ή με την κλοπιδογρέλη σε συνδυασμό με το ΑΣΟ είτε κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών, είτε αναφέρθηκαν αυθορμήτως παρουσιάζονται στον πίνακα που ακολουθεί. Η συχνότητά τους ορίζεται με βάση τις ακόλουθες παραδοχές: συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας οργάνου συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες, μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Θρομβοπενία, λευκοπενία, ηωσινοφιλία	Ουδετεροπενία, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής ουδετεροπενίας	Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (ΤΤΡ) (βλ. παράγραφο 4.4), απλαστική αναιμία, πανκυτταροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, σοβαρή θρομβοπενία, κοκκιοκυτταροπενία, αναιμία, επίκτητη αιμοφιλία Α.
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Αναφυλακτική καταπληξία*, ορονοσία, αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, επιδείνωση αλλεργικών συμπτωμάτων αλλεργίας σε τρόφιμα*, φαρμακευτική υπερευαισθησία λόγω διασταυρούμενης αντίδρασης ανάμεσα σε θειενοπυριδίνες

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες, μη γνωστές
				(όπως τικλοπιδίνη, πρασουγρέλη) (βλ. παράγραφο 4.4)*
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης				Υπογλυκαιμία*, ουρική αρθρίτιδα* (βλ. παράγραφο 4.4)
Ψυχιατρικές διαταραχές				Ψευδαισθήσεις, σύγχυση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ενδοκρανιακή αιμορραγία (αναφέρθηκαν ορισμένες περιπτώσεις με θανατηφόρο έκβαση), κεφαλαλγία, παραισθησία, ζάλη		Διαταραχές της γεύσης
Οφθαλμικές διαταραχές		Αιμορραγία του οφθαλμού (επιπεφυκότος, ενδοφθάλμια, αμφιβληστροειδούς)		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Τίγγος	Απώλεια ακοής* ή εμβόες*
Αγγειακές διαταραχές	Αιμάτωμα			Σοβαρή αιμορραγία, αιμορραγία από το εγχειρητικό τραύμα, αγγειίτιδα, υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Επίσταξη			Αιμορραγία από την αναπνευστική οδό (αιμόπτυση, πνευμονική αιμορραγία), βρογχόσπασμος, διάμεση πνευμονίτιδα, μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα κατά τη χρόνια χρήση και στο πλαίσιο μιας αντίδρασης υπερευαισθησίας λόγω του ακετυλοσαλικυλικού οξέος*, ηωσινοφιλική πνευμονία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, διάρροια,	Γαστρικό έλκος και δωδεκαδακτυλικό έλκος, γαστρίτιδα, έμετος, ναυτία,	Οπισθοπεριτο- ναϊκή αιμορραγία	Γαστρεντερική και οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία με θανατηφόρο έκβαση,

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες, μη γνωστές
	κοιλιακό άλγος, δυσπεψία	δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός		παγκρεατίτιδα, γαστροδωδεκαδα- κτυλικό έλκος/διάτρηση*, κολίτιδα (περιλαμβανομένης της ελκώδους ή της λεμφοκυτταρικής κολίτιδας), συμπτώματα από το άνωτερο γαστρεντερικό* όπως η γαστραλγία (βλ. παράγραφο 4.4), στοματίτιδα. Διαταραχές του άνωτερου γαστρεντερικού (οισοφαγίτιδα, εξέλκωση του οισοφάγου, διάτρηση, διαβρωτική γαστρίτιδα, διαβρωτική δωδεκαδακτυλίτιδα, γαστροδωδεκαδα- κτυλικό έλκος/διάτρηση)*, · διαταραχές του κατώτερου γαστρεντερικού [έλκη του λεπτού (νήστιδα και ειλεός) και του παχέος (κόλον και ορθό) εντέρου, κολίτιδα και εντερική διάτρηση]*, ·συμπτώ- ματα από το άνωτερο γαστρεντερικό* όπως η γαστραλγία (βλ. παράγραφο 4.4)· αυτές οι αντιδράσεις από το ΓΕ που σχετίζονται με το ΑΣΟ ενδέχεται ή όχι να σχετίζονται με αιμορραγία και ενδέχεται να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος και σε

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες, μη γνωστές
				ασθενείς με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα ή ιστορικό σοβαρών συμβαμμάτων από το ΓΕ*. Κολίτιδα (περιλαμβανομένης της ελκώδους ή της λεμφοκυτταρικής κολίτιδας)
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				Οξεία ηπατική ανεπάρκεια, ηπατική βλάβη, κυρίως ηπατοκυτταρική*, ηπατίτιδα, αύξηση των ηπατικών ενζύμων*, μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Μώλωπας	Εξάνθημα, κνησμός, αιμορραγία από το δέρμα (πορφύρα)		Πομφολυγώδης δερματίτιδα (τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens- Johnson, πολύμορφο ερύθημα), αγγειοοίδημα, σύνδρομο φαρμακοεπαγόμενης υπερευαισθησίας, φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), ερυθηματώδες ή αποφολιδωτικό εξάνθημα, κνίδωση, έκζεμα, ομαλός λειχήνας
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				Μυοσκελετική αιμορραγία (αίμαρθρο), αρθρίτιδα, αρθραλγία, μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Αιματουρία		Οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ειδικά σε ασθενείς με υφιστάμενη νεφρική δυσλειτουργία, ανεπαρκής καρδιακή αντιρρόπηση,

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες, μη γνωστές
				νεφριτικό σύνδρομο ή συγχορηγούμενη θεραπεία με διουρητικά)*, σπειραματονεφρίτιδα , αυξημένη κρεατινίνη αίματος
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αιμορραγία στη θέση παρακέντησης			Πυρετός
Παρακλινικές εξετάσεις		Παρατεταμένος χρόνος ροής, μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων		

* Πληροφορίες που αναφέρονται σε δημοσιευθείσες πληροφορίες για το ΑΣΟ («μη γνωστή» συχνότητα).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σε σχέση με υπερδοσολογία με το συνδυασμό κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Κλοπιδογρέλη: Υπερδοσολογία μετά από χορήγηση κλοπιδογρέλης μπορεί να οδηγήσει σε παράταση του χρόνου ροής και επακόλουθες αιμορραγικές επιπλοκές. Εάν παρατηρηθούν αιμορραγίες θα πρέπει να εξεταστεί ποια είναι η κατάλληλη αγωγή.

Δεν έχει βρεθεί αντίδοτο της φαρμακολογικής δράσης της κλοπιδογρέλης. Εάν απαιτείται άμεση διόρθωση του παρατεταμένου χρόνου ροής, η μετάγγιση αιμοπεταλίων μπορεί να αναστρέψει τις επιδράσεις της κλοπιδογρέλης.

ΑΣΟ: Τα ακόλουθα συμπτώματα σχετίζονται με μέτρια δηλητηρίαση: ζάλη, κεφαλαλγία, εμβόες, σύγχυση και γαστρεντερικά συμπτώματα (ναυτία, έμετος και γαστρικό άλγος).

Με τη σοβαρής μορφής δηλητηρίαση παρουσιάζονται σοβαρές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Ο αρχικός υπεραερισμός οδηγεί σε αναπνευστική αλκάλωση. Στη συνέχεια παρουσιάζεται αναπνευστική οξέωση ως αποτέλεσμα της κατασταλτικής επίδρασης στο αναπνευστικό κέντρο. Μεταβολική οξέωση εμφανίζεται επίσης λόγω της παρουσίας σαλικυλικών. Δεδομένου ότι τα παιδιά, τα βρέφη και τα νήπια συχνά προσέρχονται σε όψιμο στάδιο δηλητηρίασης, συνήθως θα έχουν ήδη φθάσει στο στάδιο της οξέωσης.

Μπορούν επίσης να παρουσιαστούν τα ακόλουθα συμπτώματα: υπερθερμία και εφίδρωση που οδηγούν σε αφυδάτωση, ανησυχία, σπασμοί, ψευδαισθήσεις και υπογλυκαιμία. Η καταστολή του νευρικού συστήματος μπορεί να οδηγήσει σε κώμα, καρδιαγγειακή κατέρρευση και αναπνευστική ανακοπή. Η θανατηφόρος δόση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος είναι 25-30 γραμμάρια.

Συγκεντρώσεις σαλικυλικού οξέος στο πλάσμα άνω των 300 mg/l (1,67 mmol/l) υποδηλώνουν δηλητηρίαση.

Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα ενδέχεται να εμφανιστεί με οξεία και χρόνια υπερδοσολογία ακετυλοσαλικυλικού οξέος (βλ. παράγραφο 4.8).

Εάν έχει καταποθεί τοξική δόση, είναι απαραίτητη η εισαγωγή στο νοσοκομείο. Με τη μέτρια δηλητηρίαση, μπορεί να καταβληθεί προσπάθεια πρόκλησης εμέτου. Εάν αυτή αποτύχει, ενδείκνυται πλύση στομάχου. Στη συνέχεια χορηγούνται ενεργοποιημένος άνθρακας (προσροφητικό μέσο) και θειικό νάτριο (καθαρτικό). Ενδείκνυται αλκάλωση των ούρων (250 mmol διττανθρακικού νατρίου για 3 ώρες) με παρακολούθηση του pH των ούρων. Η αιμοδιύλιση είναι η προτιμώμενη θεραπεία για τη σοβαρή δηλητηρίαση. Αντιμετωπίστε άλλα σημεία δηλητηρίασης με συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων εκτός Ηπαρίνης, κωδικός ATC: B01AC30.

Μηχανισμός δράσης

Η κλοπιδογρέλη είναι ένα προφάρμακο, ένας από τους μεταβολίτες του οποίου είναι αναστολέας της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Η κλοπιδογρέλη πρέπει να μεταβολιστεί από τα ένζυμα του CYP450 για να παράξει το δραστικό μεταβολίτη που αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Ο δραστικός μεταβολίτης της κλοπιδογρέλης εκλεκτικά αναστέλλει τη σύζευξη της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) με τον υποδοχέα P2Y₁₂ των αιμοπεταλίων και την επακόλουθη ενεργοποίηση, μέσω της ADP, του συμπλέγματος της γλυκοπρωτεΐνης GPIIb/IIIa, αναστέλλοντας με τον τρόπο αυτό τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Λόγω της μη αναστρέψιμης σύζευξης, τα εκτεθειμένα αιμοπετάλια επηρεάζονται για το υπόλοιπο του χρόνου ζωής τους (κατά προσέγγιση 7-10 ημέρες) και η ανάκτηση της φυσιολογικής λειτουργίας των αιμοπεταλίων συμβαίνει με ρυθμό ανάλογο με το ρυθμό ανανέωσης των αιμοπεταλίων. Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων, που προκαλείται από αγωνιστές άλλους από την ADP, αναστέλλεται, επίσης, από την παρεμπόδιση της ενίσχυσης της ενεργοποίησης από την απελευθερούμενη ADP.

Επειδή ο δραστικός μεταβολίτης προκύπτει από τα ένζυμα του CYP450, ορισμένα από τα οποία παρουσιάζουν πολυμορφισμούς ή υπόκεινται σε αναστολή από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, δεν θα έχουν όλοι οι ασθενείς επαρκή αναστολή των αιμοπεταλίων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Επαναλαμβανόμενες δόσεις κλοπιδογρέλης των 75 mg την ημέρα προκάλεσαν σημαντική αναστολή της προκαλούμενης από την ADP συσσώρευσης των αιμοπεταλίων από την πρώτη ημέρα. Η αναστολή αυτή αυξήθηκε προοδευτικά και έφτασε σε σταθερά επίπεδα μεταξύ της 3ης και 7ης ημέρας. Στη σταθερή κατάσταση, η μέση τιμή του επιπέδου αναστολής που παρατηρήθηκε με δόση 75 mg την ημέρα, ήταν της τάξης του 40 % έως 60 %. Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων και ο χρόνος ροής επανήλθαν σταδιακά στα αρχικά επίπεδα, γενικά μέσα σε 5 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων μέσω μη αναστρέψιμης αναστολής της κυκλοξυγενάσης των προσταγλανδινών και με αυτόν τον τρόπο αναστέλλει τον σχηματισμό θρομβοξάνης A₂, ενός επαγωγέα της συσσώρευσης αιμοπεταλίων και της αγγειοσυστολής. Αυτή η επίδραση διαρκεί για ολόκληρο τον χρόνο ζωής του αιμοπεταλίου.

Πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η ιβουπροφαίνη μπορεί να αναστείλει την επίδραση της χαμηλής δόσης ασπιρίνης στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, σε περίπτωση ταυτόχρονης

χορήγησης. Σε μία μελέτη, όταν εφάπαξ δόση ιβουπροφαίνης των 400 mg ελήφθη εντός 8 ωρών πριν ή εντός 30 λεπτών μετά τη χορήγηση ασπιρίνης άμεσης αποδέσμευσης (81 mg), εμφανίστηκε μία μειωμένη επίδραση του ΑΣΟ στον σχηματισμό της θρομβοξάνης ή στη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Ωστόσο, οι περιορισμοί αυτών των δεδομένων και οι αβεβαιότητες σχετικά με την προβολή *ex vivo* δεδομένων στην κλινική κατάσταση υποδηλώνουν ότι δεν μπορούν να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα για την τακτική χρήση της ιβουπροφαίνης, ενώ η απουσία κλινικά σχετικής επίδρασης θεωρείται πιθανή για την περιστασιακή χρήση της ιβουπροφαίνης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης μαζί με ΑΣΟ έχει αξιολογηθεί σε τρεις διπλές-τυφλές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν πάνω από 61.900 ασθενείς: τις μελέτες CURE, CLARITY και COMMIT, οι οποίες συγκρίνουν την κλοπιδογρέλη μαζί με ΑΣΟ έναντι της μονοθεραπείας με ΑΣΟ, όπου και οι δύο θεραπείες χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με άλλη καθιερωμένη θεραπεία.

Η μελέτη CURE συμπεριέλαβε 12.562 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (ασταθής στηθάγχη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q), που προσήλθαν μέσα σε 24 ώρες μετά την εμφάνιση του πιο πρόσφατου επεισοδίου θωρακικού άλγους ή συμπτωμάτων συμβατών με ισχαιμία. Οι ασθενείς απαιτήθηκε να έχουν είτε ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές συμβατές με νέα ισχαιμία είτε αύξηση των καρδιακών ενζύμων ή τροπονίνης I ή T τουλάχιστον δύο φορές πάνω από το ανώτατο φυσιολογικό όριο. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε κλοπιδογρέλη (300 mg δόση φόρτισης ακολουθούμενη από 75 mg/ημερησίως, N=6.259) μαζί με ΑΣΟ (75-325 mg εφάπαξ ημερησίως) ή μονοθεραπεία με ΑΣΟ (N=6.303), (75-325 mg εφάπαξ ημερησίως) και άλλες καθιερωμένες αγωγές. Οι ασθενείς ήταν υπό αγωγή μέχρι και ένα χρόνο. Στη μελέτη CURE, σε 823 (6,6%) ασθενείς συγχωρηγήθηκαν ανταγωνιστές των υποδοχέων γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa. Ηπαρίνες χορηγήθηκαν σε περισσότερο από το 90% των ασθενών και ο σχετικός ρυθμός αιμορραγίας μεταξύ κλοπιδογρέλης μαζί με ΑΣΟ και μονοθεραπείας με ΑΣΟ δεν επηρεάστηκε σημαντικά από τη συγχωρήγηση ηπαρίνης.

Ο αριθμός των ασθενών που αξιολογήθηκαν ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο [θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI), ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο] ήταν 582 (9,3%) στην ομάδα της κλοπιδογρέλης μαζί με ΑΣΟ και 719 (11,4%) στην ομάδα του ΑΣΟ, με 20% μείωση του σχετικού κινδύνου (95% CI 10%-28%, p=0,00009) για την ομάδα της κλοπιδογρέλης μαζί με ΑΣΟ [17% σχετική μείωση του κινδύνου όταν οι ασθενείς ήταν υπό συντηρητική αγωγή, 29% όταν είχαν υποβληθεί σε επέμβαση διαδερμικής διαλυτικής αγγειοπλαστικής στεφανιαίων (PTCA) με ή χωρίς τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent) στα στεφανιαία και 10% όταν είχαν υποβληθεί σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG)]. Προλήφθηκαν νέα καρδιαγγειακά επεισόδια (πρωτεύον τελικό σημείο αξιολόγησης), με σχετικές μειώσεις του κινδύνου της τάξεως του 22% (CI: 8,6, 33,4), 32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) και 14% (CI: -31,6, 44,2), κατά τη διάρκεια των διαστημάτων της μελέτης 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 και 9-12 μήνες, αντίστοιχα. Συνεπώς, μετά τους 3 μήνες αγωγής, το όφελος που παρατηρήθηκε στην ομάδα της κλοπιδογρέλης μαζί με ΑΣΟ δεν αυξήθηκε περαιτέρω, ενώ ο κίνδυνος αιμορραγίας παρέμεινε (βλ. παράγραφο 4.4).

Η χρήση της κλοπιδογρέλης στην CURE συσχετίστηκε με μείωση της ανάγκης για θρομβολυτική αγωγή (RRR= 43,3%, CI: 24,3%, 57,5%) και αναστολές υποδοχέων γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa (RRR=18,2%, CI: 6,5%, 28,3%).

Ο αριθμός των ασθενών που αξιολογήθηκαν ως προς το σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο [θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ανθεκτική ισχαιμία] ήταν 1.035 (16,5%) στην ομάδα της κλοπιδογρέλης μαζί με ΑΣΟ και 1.187 (18,8%) στην ομάδα του ΑΣΟ, με 14% μείωση του σχετικού κινδύνου (95% CI 6%-21%, p=0,0005) για την ομάδα της κλοπιδογρέλης μαζί με ΑΣΟ. Αυτό το όφελος προκύπτει κυρίως από τη στατιστικώς σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης του εμφράγματος του μυοκαρδίου [287 (4,6%) στην ομάδα της κλοπιδογρέλης μαζί με ΑΣΟ και 363 (5,8%) στην ομάδα του ΑΣΟ]. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη συχνότητα επανεισαγωγής σε νοσοκομείο για ασταθή στηθάγχη.

Τα αποτελέσματα όπως εκτιμήθηκαν σε πληθυσμούς με διαφορετικά χαρακτηριστικά (π.χ. ασταθή στηθάγχη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q, χαμηλό έως υψηλό κίνδυνο, ύπαρξη διαβήτη, ανάγκη επέμβασης επαναγγείωσης, ηλικία, φύλο, κ.λπ.) ήταν σύμφωνα με τα αποτελέσματα της πρωταρχικής ανάλυσης. Συγκεκριμένα, σε μία post-hoc ανάλυση 2.172 ασθενών (17% του συνολικού πληθυσμού ασθενών της μελέτης CURE), οι οποίοι υποβλήθηκαν σε τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent) (Stent-CURE), τα δεδομένα έδειξαν ότι, όταν η κλοπιδογρέλη συγκρίνεται με το εικονικό φάρμακο, καταδεικνύεται σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου (RRR) κατά 26,2% στους ασθενείς που ελάμβαναν κλοπιδογρέλη ως προς το σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο (θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) και επίσης σημαντική μείωση κατά 23,9% του σχετικού κινδύνου ως προς το σύνθετο δευτερεύον καταληκτικό σημείο (θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ανθεκτική ισχαιμία). Επιπλέον, το προφίλ ασφάλειας της κλοπιδογρέλης σε αυτήν την υπο-ομάδα ασθενών δεν δημιούργησε κάποιο ιδιαίτερο πρόβλημα. Συνεπώς, τα αποτελέσματα από αυτό το υπο-σύνολο συμφωνούν με τα συνολικά αποτελέσματα της δοκιμής.

Σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης έχουν αξιολογηθεί σε 2 τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διπλές-τυφλές μελέτες, την CLARITY και την COMMIT.

Η δοκιμή CLARITY συμπεριέλαβε 3.491 ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν εντός 12 ωρών από την έναρξη της ST ανάσπασης έμφραγμα του μυοκαρδίου και προγραμματίστηκε να ξεκινήσουν θρομβολυτική θεραπεία. Οι ασθενείς έλαβαν κλοπιδογρέλη (300 mg ως δόση φόρτισης και στη συνέχεια 75 mg/ημέρα, n=1.752) μαζί με ΑΣΟ ή μονοθεραπεία με ΑΣΟ (n=1.739), (150 έως 325 mg ως δόση φόρτισης και στη συνέχεια 75 έως 162 mg/ημέρα), με έναν ινωδολυτικό παράγοντα και, όταν χρειαζόταν, με ηπαρίνη. Οι ασθενείς ήταν υπό παρακολούθηση για 30 ημέρες. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αξιολόγησης ήταν η παρουσία αποφραγμένης εξαιτίας εμφράκτου στεφανιαίας αρτηρίας στην αγγειογραφία πριν από την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο, ή θάνατος ή υποτροπιάζον έμφραγμα του μυοκαρδίου πριν τη στεφανιογραφία. Για ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αξιολόγησης ήταν ο θάνατος ή το υποτροπιάζον έμφραγμα του μυοκαρδίου την Ημέρα 8 ή κατά την έξοδο από το νοσοκομείο. Ο πληθυσμός των ασθενών συμπεριελάμβανε 19,7% γυναίκες και 29,2% ασθενείς ≥ 65 ετών. Ένα σύνολο 99,7% των ασθενών έλαβε ινωδολυτικά (ινωδο-ειδικά: 68,7%, μη ινωδο-ειδικά: 31,1%), 89,5% ηπαρίνη, 78,7% β-αναστολείς, 54,7% αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (MEA) και 63% στατίνες.

Ποσοστό δεκαπέντε τοις εκατό (15,0%) των ασθενών στην ομάδα της κλοπιδογρέλης μαζί με ΑΣΟ και 21,7% στην ομάδα που ελάμβανε μονοθεραπεία με ΑΣΟ έφτασε στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο αξιολόγησης, αντιπροσωπεύοντας απόλυτη μείωση κατά 6,7% και 36% πιθανή μείωση χάριν της κλοπιδογρέλης (95% CI: 24, 47%, $p < 0,001$), κυρίως σχετιζόμενες με μείωση του αποφρακτικού αρτηριακού εμφράκτου. Το όφελος αυτό υπήρχε σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας και του φύλου του ασθενούς, της εντόπισης του εμφράκτου και του τύπου του ινωδολυτικού ή της ηπαρίνης που χρησιμοποιήθηκε.

Η δοκιμή COMMIT με παραγοντικό σχεδιασμό 2x2 συμπεριέλαβε 45.852 ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν εντός 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων υποψία εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάλογες ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις (π.χ. ανάσπαση ST, κατάσπαση ST ή αριστερό σκελικό αποκλεισμό). Οι ασθενείς έλαβαν κλοπιδογρέλη (75 mg/ημέρα, n=22.961) μαζί με ΑΣΟ (162 mg/ημέρα), ή μονοθεραπεία με ΑΣΟ (162 mg/ημέρα) (n=22.891), για 28 ημέρες ή μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο. Τα σύνθετα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία και η πρώτη εμφάνιση επανέμφραξης, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή θανάτου. Ο πληθυσμός περιελάμβανε 27,8% γυναίκες, 58,4% ασθενείς ≥ 60 ετών (26% ≥ 70 ετών) και 54,5% ασθενείς που λάμβαναν ινωδολυτικά.

Η κλοπιδογρέλη μαζί με ΑΣΟ μείωσε σημαντικά το σχετικό κίνδυνο θανάτου από οποιαδήποτε αιτία κατά 7% ($p = 0,029$) και το σχετικό κίνδυνο του συνδυασμού επανέμφραξης, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή θανάτου κατά 9% ($p = 0,002$), αντιπροσωπεύοντας απόλυτη μείωση κατά 0,5% και 0,9%

αντίστοιχα. Το όφελος αυτό ήταν σταθερό για την ηλικία, το φύλο και την χορήγηση ή όχι ινωδολυτικών και παρατηρήθηκε εντός 24 ωρών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το συνδυασμό κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κλοπιδογρέλη:

Απορρόφηση

Μετά από εφάπαξ και επαναλαμβανόμενες ημερήσιες δόσεις 75 mg από του στόματος, η κλοπιδογρέλη απορροφάται ταχέως. Το μέσο υψηλότερο επίπεδο της αμετάβλητης κλοπιδογρέλης στο πλάσμα (κατά προσέγγιση 2,2-2,5 ng/ml μετά από εφάπαξ δόση 75 mg από του στόματος) εμφανίστηκε περίπου 45 λεπτά μετά τη χορήγηση της δόσης. Η απορρόφηση είναι τουλάχιστον 50% με βάση τη μέτρηση αποβολής των μεταβολιτών της κλοπιδογρέλης στα ούρα.

Κατανομή

Η κλοπιδογρέλη και ο κύριος κυκλοφορών (ανενεργός) μεταβολίτης της, δεσμεύονται αναστρέψιμα με πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος (98% και 94% αντίστοιχα) *in vitro*. Η δέσμευση *in vitro* δεν φτάνει μέχρι κορεσμού για ένα ευρύ φάσμα συγκέντρωσης.

Βιομετασχηματισμός

Η κλοπιδογρέλη μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ. *In vitro* και *in vivo*, η κλοπιδογρέλη μεταβολίζεται μέσω δύο κύριων μεταβολικών οδών: μία κατά την οποία με τη μεσολάβηση εστερασών υδrolύεται στο ανενεργό παράγωγο του καρβοξυλικού οξέος (85% των κυκλοφορούντων μεταβολιτών) και μία με τη μεσολάβηση πολλαπλών κυτοχρωμάτων P450. Η κλοπιδογρέλη μεταβολίζεται αρχικά στον ενδιάμεσο μεταβολίτη 2-οxo-cloridogrel. Επακόλουθος μεταβολισμός του ενδιάμεσου μεταβολίτη 2-οxo-cloridogrel έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία του δραστικού μεταβολίτη, ένα παράγωγο θειόλης. *In vitro*, αυτή η μεταβολική οδός ρυθμίζεται από τα CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 και CYP2B6. Ο ενεργός μεταβολίτης θειόλης, ο οποίος απομονώθηκε *in vitro*, συνδέεται γρήγορα και μη αναστρέψιμα με υποδοχείς αιμοπεταλίων, αναστέλλοντας έτσι τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων.

Η C_{max} του δραστικού μεταβολίτη είναι διπλάσια μετά από μια εφάπαξ δόση φόρτισης των 300 mg όπως είναι μετά από τέσσερις ημέρες με δόση συντήρησης των 75 mg. Η C_{max} παρατηρείται κατά προσέγγιση μετά από 30 έως 60 λεπτά μετά τη χορήγηση της δόσης.

Απέκκριση

Στον άνθρωπο, μετά από μία από του στόματος δόση κλοπιδογρέλης σεσημασμένης με ¹⁴C, το 50% περίπου αποβάλλεται με τα ούρα και το 46 % περίπου με τα κόπρανα σε διάστημα 120 ωρών μετά από τη λήψη της δόσης. Μετά από εφάπαξ δόση 75 mg από του στόματος, η κλοπιδογρέλη έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 6 ώρες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής απέκκρισης του κύριου κυκλοφορούντος (ανενεργού) μεταβολίτη ήταν 8 ώρες, μετά από την εφάπαξ και επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

Φαρμακογενετική

Το CYP2C19 εμπλέκεται στο σχηματισμό και του δραστικού μεταβολίτη και του ενδιάμεσου μεταβολίτη 2-οxo-cloridogrel. Η φαρμακοκινητική και οι αντιαιμοπεταλιακές επιδράσεις του δραστικού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης, όπως υπολογίζονται *ex vivo* σε μετρήσεις συσσώρευσης αιμοπεταλίων, διαφέρουν σύμφωνα με το γονότυπο του CYP2C19.

Το αλληλόμορφο CYP2C19*1 αντιστοιχεί σε πλήρως λειτουργικό μεταβολισμό, ενώ τα αλληλόμορφα CYP2C19*2 και CYP2C19*3 αντιστοιχούν σε μη λειτουργικό μεταβολισμό. Στα αλληλόμορφα CYP2C19*2 και CYP2C19*3 οφείλεται η πλειοψηφία των αλληλόμορφων με μειωμένη λειτουργία στους Καυκάσιους (85%) και στους Ασιάτες (99%) με μειωμένη μεταβολική λειτουργία. Άλλα

αλληλόμορφα που σχετίζονται με απόντα ή μειωμένο μεταβολισμό είναι λιγότερο συχνά και περιλαμβάνουν τα αλληλόμορφα CYP2C19*4, *5, *6, *7 και *8. Ένας ασθενής με μειωμένη μεταβολική λειτουργία θα διαθέτει δύο αλληλόμορφα με έλλειψη λειτουργίας όπως ορίζεται παραπάνω. Δημοσιευμένες συχνότητες γονοτύπων του CYP2C19 με μειωμένη μεταβολική λειτουργία είναι κατά προσέγγιση 2% για τους Καυκάσιους, 4% για τους Μαύρους και 14% για τους Κινέζους. Υπάρχουν διαθέσιμες δοκιμασίες για τον ορισμό του γονοτύπου του CYP2C19 ενός ασθενούς.

Μια μελέτη διασταύρωσης σε 40 υγιή άτομα, από 10 σε κάθε μία από τις τέσσερις κατηγορίες μεταβολικής ικανότητας του CYP2C19 (πολύ υψηλή, εκτεταμένη, ενδιάμεση και μειωμένη), αξιολόγησε τη φαρμακοκινητική και την ανταπόκριση των αιμοπεταλίων χρησιμοποιώντας 300 mg κλοπιδογρέλης που ακολουθείται από 75 mg/ημέρα, και 600 mg που ακολουθείται από 150 mg/ημέρα, το καθένα για 5 ημέρες (σταθεροποιημένη κατάσταση). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη και στη μέση αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων (IPA) μεταξύ εκείνων με πολύ υψηλή, εκτεταμένη και ενδιάμεση μεταβολική ικανότητα. Στα άτομα με μειωμένη μεταβολική ικανότητα, η έκθεση στον δραστικό μεταβολίτη μειώθηκε κατά 63-71% συγκριτικά με εκείνα με εκτεταμένη μεταβολική ικανότητα. Μετά το δοσολογικό σχήμα 300 mg/75 mg, οι αντιαιμοπεταλιακές ανταποκρίσεις μειώθηκαν στα άτομα με μειωμένη μεταβολική ικανότητα με μέση IPA (5 μ M ADP) 24% (24 ώρες) και 37% (Ημέρα 5) όπως συγκρίθηκε με την IPA 39% (24 ώρες) και 58% (Ημέρα 5) στα άτομα με εκτεταμένη μεταβολική ικανότητα και 37% (24 ώρες) και 60% (Ημέρα 5) στα άτομα με ενδιάμεση μεταβολική ικανότητα. Όταν τα άτομα με μειωμένη μεταβολική ικανότητα έλαβαν το δοσολογικό σχήμα των 600 mg/150 mg, η έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη ήταν μεγαλύτερη από το δοσολογικό σχήμα των 300 mg/75 mg. Επιπρόσθετα, η IPA ήταν 32% (24 ώρες) και 61% (Ημέρα 5), που ήταν μεγαλύτερες από ότι στα άτομα με μειωμένη μεταβολική ικανότητα που έλαβαν το δοσολογικό σχήμα 300 mg/75 mg και παρόμοιες με τις άλλες ομάδες μεταβολικής λειτουργίας του CYP2C19 που έλαβαν το δοσολογικό σχήμα των 300 mg/75 mg. Ένα κατάλληλο δοσολογικό σχήμα για αυτό τον πληθυσμό ασθενών δεν έχει καθιερωθεί σε κλινικές δοκιμές.

Σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα, σε μια μετα-ανάλυση που περιελάμβανε 6 μελέτες με 335 άτομα που αντιμετωπίστηκαν με κλοπιδογρέλη σε σταθεροποιημένη κατάσταση, καταδείχθηκε ότι η έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη μειώθηκε κατά 28% για τα άτομα με ενδιάμεση μεταβολική λειτουργία και 72% για τα άτομα με μειωμένη μεταβολική λειτουργία ενώ η αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων (5 μ M ADP) μειώθηκε με διαφορές στην IPA του 5,9% και 21,4%, αντίστοιχα, όταν συγκρίθηκε με τα άτομα με εκτεταμένη μεταβολική λειτουργία.

Η επιρροή του γονοτύπου του CYP2C19 στις κλινικές εκβάσεις σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με κλοπιδογρέλη δεν έχει αξιολογηθεί σε προοπτικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές. Έχει υπάρξει ένας αριθμός αναδρομικών αναλύσεων, ωστόσο, για την αξιολόγηση αυτής της επίδρασης σε ασθενείς που έχουν αντιμετωπιστεί με κλοπιδογρέλη και για τους οποίους υπάρχουν γονοτυπικά αποτελέσματα: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) και ACTIVE-A (n=601), όπως και ένας αριθμός δημοσιευμένων μελετών κοορτής.

Στην TRITON-TIMI 38 και σε 3 από τις μελέτες κοορτής (Collet, Sibbing, Giusti), η συνδυασμένη ομάδα ασθενών με είτε ενδιάμεση, είτε μειωμένη μεταβολική ικανότητα είχαν υψηλότερη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων (θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) ή θρόμβωσης της ενδοπρόθεσης (stent) συγκριτικά με τα άτομα με εκτεταμένη μεταβολική ικανότητα.

Στην CHARISMA και σε μια μελέτη κοορτής (Simon), μια αυξημένη συχνότητα συμβαμάτων παρατηρήθηκε μόνο στα άτομα με μειωμένη μεταβολική ικανότητα όταν συγκρίθηκαν με τα άτομα με εκτεταμένη μεταβολική ικανότητα.

Στη CURE, στη CLARITY, στην ACTIVE-A και σε μια από τις μελέτες κοορτής (Trenk), δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα συμβαμάτων βάσει της μεταβολικής ικανότητας.

Καμία από αυτές τις αναλύσεις δεν είχε το μέγεθος για να εντοπίσει διαφορές στην έκβαση των ατόμων με μειωμένη μεταβολική ικανότητα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η φαρμακοκινητική του δραστικού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης δεν είναι γνωστή σε αυτούς τους ειδικούς πληθυσμούς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις 75 mg κλοπιδογρέλης την ημέρα σε άτομα με σοβαρή νεφρική νόσο (κάθαρση κρεατινίνης από 5 μέχρι 15 ml/min), η αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων που προκαλείται από την ADP ήταν χαμηλότερη (25%) από αυτή που παρατηρήθηκε σε υγιή άτομα, ωστόσο, η παράταση του χρόνου ροής ήταν παρόμοια με εκείνη που καταγράφηκε σε υγιή άτομα που ελάμβαναν 75 mg κλοπιδογρέλης την ημέρα. Επιπροσθέτως, η κλινική ανοχή ήταν καλή σε όλους τους ασθενείς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις 75 mg κλοπιδογρέλης την ημέρα για 10 ημέρες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων διαμέσου της ADP ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε υγιή άτομα. Η μέση παράταση του χρόνου ροής ήταν επίσης παρόμοια στις δύο ομάδες.

Φυλή

Ο επιπολασμός των αλληλόμορφων του CYP2C19 που σχετίζονται με ενδιάμεσο και περιορισμένο μεταβολισμό διαφέρει ανάλογα με τη φυλή/εθνικότητα (βλ. Φαρμακογενετική). Από τη βιβλιογραφία, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα διαθέσιμα σε πληθυσμούς Ασιατικής καταγωγής για να αξιολογηθεί η κλινική επίπτωση γονότυπων του CYP για την εμφάνιση συμβαμάτων ως κλινική έκβαση.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ):

Απορρόφηση

Μετά την απορρόφηση, το ΑΣΟ στο συνδυασμό κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος υδρολύεται σε σαλικυλικό οξύ. Τα μέγιστα επίπεδα σαλικυλικού οξέος στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 1 ώρας από τη χορήγηση της δόσης, και συνεπώς τα επίπεδα του ΑΣΟ στο πλάσμα είναι ουσιαστικά μη ανιχνεύσιμα 1,5-3 ώρες μετά τη χορήγηση.

Κατανομή

Το ΑΣΟ συνδέεται σε μικρό βαθμό στις πρωτεΐνες του πλάσματος και ο φαινόμενος όγκος κατανομής του είναι χαμηλός (10 l). Ο μεταβολίτης του, το σαλικυλικό οξύ, συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, αλλά η σύνδεση εξαρτάται από τη συγκέντρωση (μη γραμμική συνάρτηση). Σε χαμηλές συγκεντρώσεις (<100 μικρογραμμάρια/ml), περίπου το 90% του σαλικυλικού οξέος συνδέεται με τη λευκωματίνη. Το σαλικυλικό οξύ κατανέμεται ευρέως σε όλους τους ιστούς και τα υγρά του σώματος, συμπεριλαμβανομένων του κεντρικού νευρικού συστήματος, του μητρικού γάλακτος και των εμβρυϊκών ιστών.

Βιομετασχηματισμός και Απέκκριση

Το ΑΣΟ στο συνδυασμό κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος υδρολύεται ταχέως στο πλάσμα σε σαλικυλικό οξύ, με χρόνο ημίσειας ζωής από 0,3 έως 0,4 ώρες για δόσεις ΑΣΟ από 75 έως 100 mg. Το σαλικυλικό οξύ υπόκειται κατά κύριο λόγο σε σύζευξη στο ήπαρ για να σχηματίσει σαλικυλουργικό οξύ, ένα φαινολικό γλυκουρονίδιο, ένα ακυλικό γλυκουρονίδιο και διάφορους ελάσσονες μεταβολίτες. Το σαλικυλικό οξύ στο συνδυασμό κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος έχει χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα περίπου 2 ωρών. Ο μεταβολισμός του σαλικυλικού είναι κορέσιμος και η συνολική κάθαρση από τον οργανισμό μειώνεται σε υψηλότερες συγκεντρώσεις στον ορό λόγω της περιορισμένης ικανότητας του ήπατος να σχηματίσει τόσο σαλικυλουργικό οξύ όσο και φαινολικό γλυκουρονίδιο. Μετά από τοξικές δόσεις (10–20 g), ο χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα μπορεί να αυξηθεί σε πάνω από 20 ώρες. Σε υψηλές δόσεις ΑΣΟ, η απέκκριση του σαλικυλικού οξέος ακολουθεί κινητική μηδενικής τάξης (δηλαδή ο ρυθμός της απέκκρισης είναι σταθερός σε σχέση με τη συγκέντρωση στο πλάσμα), με έναν διαφανόμενο χρόνο ημίσειας ζωής της τάξης των 6 ωρών ή περισσότερο. Η νεφρική απέκκριση της αμετάβλητης δραστικής ουσίας εξαρτάται από το pH των ούρων. Καθώς το pH των ούρων αυξάνεται σε πάνω από 6,5, η νεφρική κάθαρση του ελεύθερου

σαλικυλικού αυξάνει από <5% σε >80%. Μετά από θεραπευτικές δόσεις, περίπου το 10% απεκκρίθηκε στα ούρα ως σαλικυλικό οξύ, το 75% ως σαλικυλουρικό οξύ, το 10% ως φαινολικά και το 5% ως ακυλικά γλυκουρονίδια του σαλικυλικού οξέος.

Με βάση τα φαρμακοκινητικά και μεταβολικά χαρακτηριστικά και των δύο συμπλόκων, η εμφάνιση κλινικά σημαντικών ΦΚ αλληλεπιδράσεων είναι απίθανη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Κλοπιδογρέλη: Κατά τη διάρκεια των μη κλινικών μελετών σε αρουραίους και σε μπαμπούνους, οι πιο συχνά παρατηρούμενες επιδράσεις ήταν ηπατικές αλλοιώσεις. Αυτές παρατηρήθηκαν σε δόσεις που αντιπροσωπεύουν τουλάχιστον 25 φορές την έκθεση που παρατηρήθηκε σε ανθρώπους που ελάμβαναν κλινικές δόσεις των 75 mg/ημερησίως και ήταν επακόλουθο μιας επίδρασης στα ηπατικά μεταβολικά ένζυμα. Καμία επίδραση στα ηπατικά μεταβολικά ένζυμα δεν παρατηρήθηκε σε ανθρώπους που ελάμβαναν κλοπιδογρέλη στις θεραπευτικές δόσεις.

Σε πολύ υψηλές δόσεις, αναφέρθηκε επίσης περιορισμένη γαστρική ανοχή (γαστρίτιδα, γαστρικές διαβρωτικές αλλοιώσεις και/ή εμετός) της κλοπιδογρέλης στους αρουραίους και τους μπαμπούνους.

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη καρκινογόνου δράσης όταν η κλοπιδογρέλη χορηγήθηκε για 78 εβδομάδες σε ποντικούς και για 104 εβδομάδες σε αρουραίους, σε δόσεις μέχρι και 77 mg/kg την ημέρα (η οποία αντιπροσωπεύει τουλάχιστον 25 φορές την έκθεση που εμφανίζεται στους ανθρώπους που λαμβάνουν 75 mg/ημερησίως).

Η κλοπιδογρέλη έχει δοκιμασθεί σε μία σειρά *in vitro* και *in vivo* γονοτοξικών μελετών και δεν έδειξε γονοτοξικότητα.

Η κλοπιδογρέλη δε βρέθηκε να έχει επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών και των θηλυκών αρουραίων και δεν ήταν τερατογόνος ούτε στους αρουραίους ούτε στα κουνέλια. Όταν χορηγήθηκε σε θηλάζοντες αρουραίους, η κλοπιδογρέλη προκάλεσε ελαφριά καθυστέρηση στην ανάπτυξη του απογόνου. Ειδικές φαρμακοκινητικές μελέτες που έγιναν με ραδιοσημασμένη κλοπιδογρέλη έδειξαν ότι η μητρική ουσία ή οι μεταβολίτες της εκκρίνονται στο γάλα. Επομένως, μια άμεση επίδραση (ήπια τοξικότητα), ή μια έμμεση επίδραση (μείωση της γευστικής ικανότητας) δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ: Μελέτες εφάπαξ δόσης έχουν δείξει ότι η από του στόματος τοξικότητα του ΑΣΟ είναι χαμηλή. Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης έχουν δείξει ότι επίπεδα έως και 200 mg/kg/ημέρα είναι καλά ανεκτά σε επίμυες. Οι σκύλοι φαίνεται ότι είναι περισσότερο ευαίσθητοι, πιθανότατα λόγω της υψηλής ευαισθησίας των κυνών στις ελκογόνες επιδράσεις των ΜΣΑΦ. Δεν έχουν προκύψει θέματα γονοτοξικότητας ή κλαστογονικότητας με τη χρήση του ΑΣΟ. Αν και δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες καρκινογένεσης με τη χρήση του ΑΣΟ, έχει καταδειχθεί ότι δεν προάγει την ανάπτυξη όγκων.

Δεδομένα αναπαραγωγικής τοξικότητας δείχνουν ότι το ΑΣΟ είναι τερατογόνο σε αρκετά πειραματόζωα στο εργαστήριο.

Σε πειραματόζωα, η χορήγηση ενός αναστολέα σύνθεσης προσταγλανδινών έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί αυξημένη απώλεια του εμβρύου πριν και μετά την εμφύτευση, καθώς και εμβρυϊκή θνησιμότητα. Επιπροσθέτως, αυξημένες επιπτώσεις διαφόρων δυσμορφιών, συμπεριλαμβανομένης της καρδιαγγειακής, έχουν αναφερθεί σε πειραματόζωα στα οποία είχε χορηγηθεί ένας αναστολέας σύνθεσης προσταγλανδινών κατά τη διάρκεια της οργανογενετικής περιόδου.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Λακτόζη μονοϋδρική
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη 100 cP
Κροσποβιδόνη (τύπος Α)
Στεατικό οξύ
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Έλαιο φυτικό υδρογονωμένο
Νάτριο λαουρυλοθειικό

Επικάλυψη δισκίου:

Υπρομελλόζη 15 cP
Πολυδεξτρόζη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Λάκα αργιούχου κίτρινου κινολίνης (E104)
Τάλκης
Μαλτοδεξτρίνη
Τριγλυκερίδια (κεκορεσμένα) μέσης αλύσου
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες.

Μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης: 30 ημέρες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από Αλουμίνιο + Αφυγραντικό – Αλουμίνιο. Μεγέθη συσκευασίας των 14, 28 και 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Λευκές φιάλες από HDPE και πράσινα πώματα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο (PP) με αφυγραντικό. Μέγεθος συσκευασίας των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Λευκές φιάλες πολλαπλών στρωμάτων από HDPE και πράσινα πώματα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο (PP) με αφυγραντικό. Μέγεθος συσκευασίας των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5

2031 GA Haarlem
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/942/001-005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg κλοπιδογρέλης (ως όξινη θεική) και 100 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος (ΑΣΟ).

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 117,8 mg λακτόζης (ως λακτόζη μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Ανοικτό ροζ έως ροζ, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σχήματος καψακίου δισκία. Τα δισκία έχουν μήκος 14,0 mm και πλάτος 6,8 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ενδείκνυται για την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών συμβαμάτων σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν ήδη τόσο κλοπιδογρέλη όσο και ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ).

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν συνδυασμού σταθερής δόσης για τη συνέχιση της θεραπείας σε:

- Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (ασταθής στηθάγχη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που υποβάλλονται σε τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent) μετά από διαδερμική επέμβαση στεφανιαίων
- Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST, σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται συντηρητικά και είναι κατάλληλοι να λάβουν θρομβολυτική αγωγή

Για περισσότερες πληροφορίες παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

- Ενήλικες και ηλικιωμένος πληθυσμός

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva πρέπει να δίνεται ως εφάπαξ ημερήσια δόση 75 mg/100 mg.

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva χρησιμοποιείται μετά την έναρξη της θεραπείας με κλοπιδογρέλη και ΑΣΟ που χορηγούνται ξεχωριστά.

- Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (ασταθής στηθάγχη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q): Η ιδανική διάρκεια της αγωγής δεν έχει επίσημα προσδιοριστεί. Στοιχεία κλινικών δοκιμών υποστηρίζουν τη χρήση μέχρι 12 μήνες, με το μέγιστο όφελος να παρατηρείται στους 3 μήνες (βλ. παράγραφο 5.1). Εάν η χρήση του

συνδυασμού κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος διακοπεί, οι ασθενείς μπορεί να αποκομίσουν οφέλη από τη συνέχιση ενός αντιαθρομβωτικού φαρμακευτικού προϊόντος.

- Σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST: Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά το συντομότερο δυνατό μετά την έναρξη των συμπτωμάτων και να συνεχίζεται για τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες. Το όφελος από το συνδυασμό της κλοπιδογρέλης με ΑΣΟ για διάστημα μεγαλύτερο των τεσσάρων εβδομάδων δεν έχει μελετηθεί σε αυτό το πλαίσιο (βλ. παράγραφο 5.1). Εάν η χρήση του συνδυασμού κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος διακοπεί, οι ασθενείς μπορεί να αποκομίσουν οφέλη από τη συνέχιση ενός αντιαθρομβωτικού φαρμακευτικού προϊόντος.

Εάν παραλειφθεί μία δόση:

- Εντός λιγότερων από 12 ωρών μετά την κανονική προγραμματισμένη ώρα: οι ασθενείς θα πρέπει να πάρουν αμέσως τη δόση και στη συνέχεια να πάρουν την επόμενη δόση στην κανονική προγραμματισμένη ώρα.
- Για περισσότερες από 12 ώρες: οι ασθενείς θα πρέπει να πάρουν την επόμενη δόση στην κανονική προγραμματισμένη ώρα και δεν θα πρέπει να πάρουν διπλή δόση.
- Παιδιατρικός πληθυσμός
Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό.
- Νεφρική δυσλειτουργία
Ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3). Η θεραπευτική εμπειρία είναι περιορισμένη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4). Συνεπώς, ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.
- Ηπατική δυσλειτουργία
Ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3). Η θεραπευτική εμπειρία είναι περιορισμένη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική νόσο, οι οποίοι μπορεί να παρουσιάσουν αιμορραγική προδιάθεση (βλ. παράγραφο 4.4). Συνεπώς, ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Τρόπος χορήγησης

Για από του στόματος χρήση.

Μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Λόγω της παρουσίας και των δύο συστατικών του φαρμακευτικού προϊόντος, το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva αντενδείκνυται σε περίπτωση:

- Υπερευαισθησίας στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 2 ή στην παράγραφο 6.1.
- Σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας.
- Ενεργού παθολογικής αιμορραγίας, όπως πεπτικό έλκος ή ενδοκρανιακή αιμορραγία.

Επιπλέον, λόγω της παρουσίας ΑΣΟ, η χρήση του επίσης αντενδείκνυται σε περίπτωση:

- Υπερευαισθησίας σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και συνδρόμου άσθματος, ρινίτιδας και ρινικών πολυπόδων. Ασθενείς με προϋπάρχουσα μαστοκυττάρωση, στους οποίους η χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος ενδέχεται να επάγει σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (περιλαμβανομένης της κυκλοφορικής καταπληξίας με έξαψη, της υπότασης, της ταχυκαρδίας και του εμέτου).
- Σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας.

- Τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αιμορραγία και αιματολογικές διαταραχές

Λόγω του κινδύνου αιμορραγίας και αιματολογικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων, θα πρέπει να διενεργείται εγκαίρως μέτρηση των έμμορφων συστατικών του αίματος, και/ή άλλες σχετικές εξετάσεις οποτεδήποτε κλινικά συμπτώματα που υποδηλώνουν αιμορραγία εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Ως διπλός αντιαμοπεταλιακός παράγοντας, ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που μπορεί να είναι σε κίνδυνο αυξημένης αιμορραγίας από τραύμα, χειρουργική επέμβαση ή άλλες παθολογικές καταστάσεις και σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με άλλα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της καρβοξυλάσης Cox-2, της ηπαρίνης, των αναστολέων των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa, των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) ή των θρομβολυτικών. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για κάθε σημείο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένης της λαθάνουσας αιμορραγίας, ειδικά κατά τις πρώτες εβδομάδες της αγωγής και/ή μετά από επεμβατικές καρδιολογικές διαδικασίες ή χειρουργική επέμβαση. Η ταυτόχρονη χορήγηση του συνδυασμού κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος με από του στόματος αντιπηκτικά δεν συνιστάται επειδή μπορεί να αυξήσει την ένταση της αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνουν τους γιατρούς και τους οδοντιάτρους ότι λαμβάνουν το συνδυασμό κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος, πριν από τον προγραμματισμό κάθε χειρουργικής επέμβασης και πριν από τη λήψη κάθε νέου φαρμακευτικού προϊόντος. Όπου εξετάζεται το ενδεχόμενο εκλεκτικής χειρουργικής επέμβασης, θα πρέπει να επανεξεταστεί η ανάγκη θεραπείας με διπλό αντιαμοπεταλιακό παράγοντα και να διερευνηθεί το ενδεχόμενο χρήσης μονού αιμοπεταλιακού παράγοντα. Εάν οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν προσωρινά την αντιαμοπεταλιακή θεραπεία, η χορήγηση του συνδυασμού κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος θα πρέπει να διακοπεί 7 ημέρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση.

Ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος παρατείνει το χρόνο ροής και θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς, οι οποίοι έχουν βλάβες με τάση να αιμορραγήσουν (ιδιαίτερα γαστρεντερικές και ενδοφθάλμιες).

Οι ασθενείς θα πρέπει επίσης να ενημερωθούν ότι όταν λαμβάνουν το συνδυασμό κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος ίσως χρειαστεί περισσότερος χρόνος απ' ότι συνήθως προκειμένου να σταματήσει η αιμορραγία και ότι θα πρέπει να αναφέρουν οποιαδήποτε ασυνήθιστη (ως προς την εντόπιση ή τη διάρκεια) αιμορραγία στο γιατρό τους.

Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα (TTP)

Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα (TTP) μετά από χρήση κλοπιδογρέλης, μερικές φορές μετά από μικρής διάρκειας έκθεση. Χαρακτηρίζεται από θρομβοπενία και μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία που συνδέεται είτε με νευρολογικά ευρήματα, νεφρική δυσλειτουργία ή με πυρετό. Η TTP είναι μία δυνητικά θανατηφόρος κατάσταση που απαιτεί έγκαιρη αγωγή, συμπεριλαμβανομένης της πλασμαφαίρεσης.

Επίκτητη αιμοφιλία

Επίκτητη αιμοφιλία έχει αναφερθεί μετά από χρήση της κλοπιδογρέλης. Σε περιπτώσεις επιβεβαιωμένης μεμονωμένης παράτασης του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) με ή χωρίς αιμορραγία, πρέπει να εξετάζεται η επίκτητη αιμοφιλία. Οι ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση επίκτητης αιμοφιλίας πρέπει να αντιμετωπίζονται και να θεραπεύονται από ειδικούς και ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος πρέπει να διακόπτεται.

Πρόσφατο παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Σε ασθενείς με πρόσφατο παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο υποτροπιάζοντων ισχαιμικών επεισοδίων, ο συνδυασμός ΑΣΟ και κλοπιδογρέλης έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τα επεισόδια μείζονος αιμορραγίας. Συνεπώς, μία τέτοια

προσθήκη θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή εκτός των κλινικών καταστάσεων όπου ο συνδυασμός έχει αποδειχθεί ευεργετικός.

Κυτόχρωμα P450 2C19 (CYP2C19)

Φαρμακογενετική: Σε ασθενείς με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα του CYP2C19, η κλοπιδογρέλη στις συνιστώμενες δόσεις σχηματίζει λιγότερη ποσότητα από το δραστικό μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης και έχει μικρότερη επίδραση στη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Εξετάσεις είναι διαθέσιμες για την ταυτοποίηση του γονότυπου του CYP2C19 ενός ασθενούς.

Επειδή η κλοπιδογρέλη μεταβολίζεται στο δραστικό μεταβολίτη της εν μέρει από το CYP2C19, η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου αυτού θα αναμένεται να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα του δραστικού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης. Η κλινική συσχέτιση της αλληλεπίδρασης αυτής είναι αβέβαιη. Ως προφύλαξη, η ταυτόχρονη χρήση των ισχυρών ή μέτριων αναστολέων του CYP2C19 πρέπει να αποθαρρύνεται (βλ. παράγραφο 4.5 για μια λίστα αναστολέων του CYP2C19, βλ. επίσης παράγραφο 5.2).

Διασταυρούμενες αντιδράσεις μεταξύ θειενοπυριδινών

Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται για ιστορικό υπερευαισθησίας σε κάποια άλλη θειενοπυριδίνη (όπως κλοπιδογρέλη, τικλοπιδίνη, πρασουγρέλη), δεδομένου ότι έχει αναφερθεί διασταυρούμενη αντίδραση ανάμεσα σε θειενοπυριδίνες (βλ. παράγραφο 4.8). Οι θειενοπυριδίνες ενδέχεται να προκαλέσουν ήπιες έως σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις όπως εξάνθημα, αγγειοοίδημα ή αιματολογικές διασταυρούμενες αντιδράσεις όπως θρομβοπενία και ουδετεροπενία. Οι ασθενείς που είχαν αναπτύξει προηγούμενη αλλεργική αντίδραση και/ή αιματολογική αντίδραση σε μία θειενοπυριδίνη ενδέχεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της ίδιας ή άλλης αντίδρασης σε κάποια άλλη θειενοπυριδίνη. Συνιστάται παρακολούθηση των ασθενών με γνωστή αλλεργία στις θειενοπυριδίνες για σημεία υπερευαισθησίας.

Απαιτείται προσοχή λόγω του ΑΣΟ

- Σε ασθενείς με ιστορικό άσθματος ή αλλεργικών διαταραχών, καθώς βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας
- Σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα, καθώς χαμηλές δόσεις ΑΣΟ αυξάνουν τις συγκεντρώσεις ουρικού οξέος.
- Σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών, καθώς υπάρχει πιθανή σχέση μεταξύ του ΑΣΟ και του Συνδρόμου Reye. Το σύνδρομο Reye είναι μία πολύ σπάνια νόσος, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος.

Γαστρεντερικό (ΓΕ)

Ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό πεπτικού έλκους ή γαστροδωδεκαδακτυλικής αιμορραγίας ή ελασσόνων συμπτωμάτων από το ανώτερο ΓΕ, καθώς αυτά μπορεί να οφείλονται σε γαστρικό έλκος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε γαστρική αιμορραγία. Μπορεί να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες από το ΓΕ, συμπεριλαμβανομένων της γαστραλγίας, του καύσου, της ναυτίας, του εμέτου και της ΓΕ αιμορραγίας. Αν και ήπια συμπτώματα από το ανώτερο ΓΕ, όπως η δυσπεψία, είναι συνήθη και μπορεί να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι γιατροί θα πρέπει να παραμένουν σε εγρήγορση για σημεία εξέλκωσης και αιμορραγίας, ακόμη και εν τη απουσία προηγούμενων συμπτωμάτων από το ΓΕ. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την εμφάνιση σημείων και συμπτωμάτων ανεπιθύμητων ενεργειών από το ΓΕ, όπως επίσης και σχετικά με τις ενέργειες που θα πρέπει να γίνουν εάν αυτά εμφανιστούν (βλ. παράγραφο 4.8).

Εκδοχα

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψης λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντιπηκτικά από του στόματος

Η συγχορήγηση του συνδυασμού κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος και αντιπηκτικών από του στόματος δεν συνιστάται διότι μπορεί να αυξήσει την ένταση της αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4). Αν και η χορήγηση κλοπιδογρέλης 75 mg/ημέρα δεν τροποποίησε τη φαρμακοκινητική της S-βαρφαρίνης ή του INR (διεθνούς ομαλοποιημένης σχέσης) σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη, η συγχορήγηση κλοπιδογρέλης με βαρφαρίνη αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας λόγω ανεξάρτητων λειτουργιών της αιμόστασης.

Αναστολείς των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa

Ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολείς των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπαρίνη

Σε μια κλινική μελέτη που έγινε σε υγιή άτομα, η κλοπιδογρέλη δεν κατέστησε αναγκαία τη μεταβολή της δόσης της ηπαρίνης, ούτε μετέβαλε τη δράση της ηπαρίνης στην πήξη. Η ταυτόχρονη χορήγηση της ηπαρίνης δεν επηρέασε την αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων που προκαλείται από την κλοπιδογρέλη. Μία φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ του συνδυασμού κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος και της ηπαρίνης είναι πιθανή, με αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας. Συνεπώς, η συγχορήγηση τους θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

Θρομβολυτικά

Η ασφάλεια της ταυτόχρονης χορήγησης κλοπιδογρέλης, ειδικών ή μη για το ινώδες θρομβολυτικών παραγόντων και ηπαρινών αξιολογήθηκε σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η συχνότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικής αιμορραγίας ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε, όταν τα θρομβολυτικά φάρμακα και η ηπαρίνη συγχορήγηθηκαν με ΑΣΟ (βλέπε παράγραφο 4.8). Η ασφάλεια της συγχορήγησης του συνδυασμού κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος με άλλους θρομβολυτικούς παράγοντες δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί επισήμως και θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

ΜΣΑΦ

Σε μια κλινική μελέτη που έγινε σε υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση κλοπιδογρέλης και ναπροξένης αύξησε τη λανθάνουσα απώλεια αίματος από το γαστρεντερικό. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της καρβοξυλάσης Cox-2, δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η ιβουπροφαίνη μπορεί να αναστείλει την επίδραση της χαμηλής δόσης ασπιρίνης στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης. Ωστόσο, οι περιορισμοί αυτών των δεδομένων και οι ασάφειες που αφορούν στην προβολή των *ex vivo* δεδομένων στην κλινική κατάσταση υποδηλώνουν ότι δεν μπορούν να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα για την τακτική χρήση ιβουπροφαίνης, ενώ η απουσία κλινικά σχετικής επίδρασης θεωρείται πολύ πιθανή με την περιστασιακή χρήση ιβουπροφαίνης (βλ. παράγραφο 5.1).

SSRIs

Εφόσον οι SSRIs επηρεάζουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας, η ταυτόχρονη χορήγηση των SSRIs με κλοπιδογρέλη πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Άλλες ταυτόχρονες θεραπείες με κλοπιδογρέλη

Επειδή η κλοπιδογρέλη μεταβολίζεται εν μέρει μέσω του CYP2C19 για να προκύψει ο δραστικός μεταβολίτης της, η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν τη δράση αυτού του ενζύμου αναμένεται ότι θα έχει ως αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα του δραστικού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης. Η κλινική συσχέτιση της αλληλεπίδρασης αυτής είναι αβέβαιη. Ως προφύλαξη, η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών ή μέτριων αναστολέων του CYP2C19 πρέπει να αποθαρρύνεται (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP2C19 περιλαμβάνουν την ομεπραζόλη και την εσομεπραζόλη, τη φλουβοξαμίνη, τη φλουοξετίνη, τη μοκλοβεμίδη, τη βορικοναζόλη, τη

φλουκοναζόλη, την τικλοπιδίνη, τη σιπροφλοξασίνη, τη σιμετιδίνη, την καρβαμαζεπίνη, την οξκαρβαζεπίνη και τη χλωραμφαινικόλη.

Αναστολείς της Αντλίας Πρωτονίων (ΑΠΠ)

Η χορήγηση 80 mg ομεπραζόλης εφάπαξ ημερησίως, είτε στον ίδιο χρόνο με την κλοπιδογρέλη, είτε με 12 ώρες μεταξύ των χορηγήσεων των δύο φαρμάκων, μείωσε την έκθεση του δραστικού μεταβολίτη κατά 45% (δόση φόρτισης) και 40% (δόση συντήρησης). Η μείωση σχετίστηκε με 39% (δόση φόρτισης) και 21% (δόση συντήρησης) μείωση της αναστολής της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Η εσομεπραζόλη αναμένεται να έχει παρόμοια αλληλεπίδραση με την κλοπιδογρέλη.

Αντιφατικά δεδομένα για τις κλινικές επιπλοκές αυτής της φαρμακοκινητικής (ΦΚ)/φαρμακοδυναμικής (ΦΔ) αλληλεπίδρασης αναφορικά με μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα έχουν αναφερθεί από μελέτες παρατήρησης και κλινικές μελέτες. Ως προφύλαξη, η ταυτόχρονη χρήση ομεπραζόλης ή εσομεπραζόλης πρέπει να αποθαρρύνεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Λιγότερο έντονες μειώσεις της έκθεσης του μεταβολίτη έχει παρατηρηθεί με την παντοπραζόλη ή τη λανσοπραζόλη.

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα του δραστικού μεταβολίτη μειώθηκαν κατά 20% (δόση φόρτισης) και κατά 14% (δόση συντήρησης) κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης αγωγής με 80 mg παντοπραζόλης εφάπαξ ημερησίως. Αυτό συσχετίστηκε με μείωση της μέσης αναστολής της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων κατά 15% και 11%, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η κλοπιδογρέλη μπορεί να χορηγείται με την παντοπραζόλη.

Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τα οξέα του στομάχου όπως οι H₂ αποκλειστές (με εξαίρεση τη σιμετιδίνη, η οποία είναι αναστολέας του CYP2C19) ή τα αντιόξινα επηρεάζουν την αντισταμοπεταλιακή δράση της κλοπιδογρέλης.

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: Ένας αριθμός κλινικών μελετών έχουν γίνει με την κλοπιδογρέλη και άλλα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα, ώστε να ερευνηθεί η δυνατότητα φαρμακοδυναμικών και φαρμακοκινητικών (ΦΚ) αλληλεπιδράσεων. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις, όταν η κλοπιδογρέλη συγχωρηγήθηκε με ατενολόλη, νιφεδιπίνη, ή με συνδυασμό ατενολόλης και νιφεδιπίνης. Επιπλέον, η φαρμακοδυναμική δράση της κλοπιδογρέλης δεν επηρεάστηκε σημαντικά με τη συγχωρήγηση φαινοβαρβιτάλης ή οιστρογόνων.

Η φαρμακοκινητική της διγοξίνης ή της θεοφυλλίνης δε μεταβλήθηκε με τη συγχωρήγηση της κλοπιδογρέλης. Τα αντιόξινα δε μετέβαλαν το βαθμό της απορρόφησης της κλοπιδογρέλης.

Δεδομένα από τη μελέτη CAPRIE υποδεικνύουν ότι η φαινυτοΐνη και η τολβουταμίδη οι οποίες μεταβολίζονται από το CYP2C19 είναι δυνατό να συγχωρηγηθούν ασφαλώς με την κλοπιδογρέλη.

Άλλες συγχωρηγούμενες θεραπείες με ΑΣΟ

Αλληλεπιδράσεις με τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα έχουν αναφερθεί με τη χρήση του ΑΣΟ:

Ουρικοζουρικά (βενζοβρομαρόνη, προβενεκίδη ή σουλφινπυραζόνη)

Απαιτείται προσοχή διότι το ΑΣΟ μπορεί να αναστείλει την επίδραση των ουρικοζουρικών παραγόντων μέσω ανταγωνιστικής απέκκρισης του ουρικού οξέος.

Μεθοτρεξάτη

Λόγω της παρουσίας ΑΣΟ, η μεθοτρεξάτη σε δόσεις υψηλότερες των 20 mg/εβδομάδα θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή μαζί με το συνδυασμό κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος, καθώς αυτό μπορεί να αναστείλει τη νεφρική κάθαρση της μεθοτρεξάτης, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε τοξικότητα του μυελού των οστών.

Άλλες αλληλεπιδράσεις με το ΑΣΟ

Έχουν επίσης αναφερθεί αλληλεπιδράσεις με τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα με υψηλότερες (αντιφλεγμονώδεις) δόσεις ΑΣΟ: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ),

ακεταζολαμίδα, αντιεπιληπτικά (φαινοytoΐνη και βαλπροϊκό οξύ), β-αναστολείς, διουρητικά και από του στόματος υπογλυκαιμικοί παράγοντες.

Άλλες αλληλεπιδράσεις με την κλοπιδογρέλη και το ΑΣΟ

Περισσότεροι από 30.000 ασθενείς συμμετείχαν στις κλινικές δοκιμές με κλοπιδογρέλη σε συνδυασμό με ΑΣΟ σε δόσεις συντήρησης χαμηλότερες ή ίσες των 325 mg, και έλαβαν μια ποικιλία συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων των διουρητικών, των β-αναστολέων, των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αναστολείς ΜΕΑ), των ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου, των παραγόντων μείωσης των επιπέδων χοληστερόλης, των αγγειοδιασταλτικών των στεφανιαίων αγγείων, των αντιδιαβητικών παραγόντων (συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης), των αντιεπιληπτικών παραγόντων και των ανταγωνιστών των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης Πb/ΠIa, χωρίς ευρήματα κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων αλληλεπιδράσεων.

Πέρα από τις συγκεκριμένες πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις των φαρμακευτικών προϊόντων που περιγράφονται πιο πάνω, δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης του συνδυασμού κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος με κάποια φαρμακευτικά προϊόντα που συνήθως χορηγούνται σε ασθενείς με αθηροθρομβωτική νόσο.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με την έκθεση στο συνδυασμό κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος κατά την εγκυμοσύνη. Ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τα δύο πρώτα τρίμηνα της εγκυμοσύνης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με κλοπιδογρέλη/ΑΣΟ.

Λόγω της παρουσίας του ΑΣΟ, ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος αντενδείκνυται κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.

Κλοπιδογρέλη:

Επειδή δεν είναι διαθέσιμα κλινικά δεδομένα από την έκθεση σε κλοπιδογρέλη κατά την κύηση, είναι προτιμότερο να μη χρησιμοποιείται η κλοπιδογρέλη κατά την κύηση ως μέτρο προφύλαξης.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση βλαπτική επίδραση αναφορικά με την κύηση, την εμβρυονική/εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό ή τη μετά τη γέννηση ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

ΑΣΟ:

Χαμηλές δόσεις (έως 100 mg/ημέρα):

Κλινικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι δόσεις έως και 100 mg/ημέρα για περιορισμένη μαιευτική χρήση, η οποία απαιτεί εξειδικευμένη παρακολούθηση, φαίνονται να είναι ασφαλείς.

Δόσεις 100-500 mg/ημέρα:

Υπάρχει ανεπαρκής κλινική εμπειρία σχετικά με τη χρήση δόσεων άνω των 100 mg/ημέρα και έως τα 500 mg/ημέρα. Συνεπώς, οι πιο κάτω συστάσεις για δόσεις των 500 mg/ημέρα και άνω ισχύουν επίσης και για αυτό το δοσολογικό εύρος.

Δόσεις 500 mg/ημέρα και άνω:

Η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την εγκυμοσύνη ή/και την ανάπτυξη του εμβρύου. Δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες υποδηλώνουν έναν αυξημένο κίνδυνο αποβολής και καρδιακής δυσμορφίας και γαστροσχισής μετά τη χρήση ενός αναστολέα σύνθεσης προσταγλανδινών κατά τα πρώιμα στάδια της εγκυμοσύνης. Ο απόλυτος κίνδυνος για καρδιαγγειακή δυσμορφία ήταν αυξημένος από λιγότερο από 1% σε έως και 1,5% περίπου. Ο κίνδυνος πιστεύεται ότι αυξάνεται με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Σε πειραματόζωα, η χορήγηση ενός αναστολέα σύνθεσης προσταγλανδινών έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Έως την 24^η αμνηορροϊκή εβδομάδα (5^{ος} μήνας της

εγκυμοσύνης), δεν θα πρέπει να χορηγείται ακετυλοσαλικυλικό οξύ παρά μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν χρησιμοποιείται ακετυλοσαλικυλικό οξύ από μία γυναίκα που προσπαθεί να συλλάβει, ή έως την 24^η αμνηρορροϊκή εβδομάδα (5^{ος} μήνας της εγκυμοσύνης), η δόση θα πρέπει να διατηρείται όσο το δυνατόν χαμηλότερη και η διάρκεια της θεραπείας όσο το δυνατόν πιο σύντομη.

Από την έναρξη του έκτου μήνα της εγκυμοσύνης, όλοι οι αναστολείς σύνθεσης προσταγλανδινών μπορεί να εκθέσουν:

- το έμβρυο σε:
 - καρδιοπνευμονική τοξικότητα (με πρόωρη σύγκλειση του αρτηριακού πόρου και πνευμονική υπέρταση)
 - νεφρική δυσλειτουργία, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε νεφρική ανεπάρκεια με ολιγοϋδράμνιο
- τη μητέρα και το νεογνό, κατά την ολοκλήρωση της εγκυμοσύνης, σε:
 - πιθανή παράταση του χρόνου ροής, μία αντι-συσσωρευτική επίδραση που μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και σε πολύ χαμηλές δόσεις
 - αναστολή των συσπάσεων της μήτρας, με αποτέλεσμα καθυστερημένο ή παρατεταμένο τοκετό.

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν η κλοπιδογρέλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει απέκκριση της κλοπιδογρέλης στο μητρικό γάλα. Το ΑΣΟ είναι γνωστό ότι απεκκρίνεται σε περιορισμένες ποσότητες στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με το συνδυασμό κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα για το συνδυασμό κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Η κλοπιδογρέλη δεν έχει καταδειχτεί σε μελέτες σε ζώα ότι επηρεάζει τη γονιμότητα. Είναι άγνωστο εάν το ΑΣΟ επηρεάζει τη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος δεν έχει καμιά ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της κλοπιδογρέλης αξιολογήθηκε σε περισσότερους από 42.000 ασθενείς που έχουν συμμετάσχει σε κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων περισσότερων από 30.000 ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με κλοπιδογρέλη σε συνδυασμό με ΑΣΟ και περισσότερων από 9.000 ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία για 1 χρόνο ή περισσότερο. Οι κλινικά σχετικές με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε τέσσερις μείζονες μελέτες, τη μελέτη CAPRIE (μία μελέτη που συγκρίνει τη μονοθεραπεία κλοπιδογρέλης με το ΑΣΟ) και τις μελέτες CURE, CLARITY και COMMIT (μελέτες που συγκρίνουν την κλοπιδογρέλη μαζί με ΑΣΟ έναντι της μονοθεραπείας με ΑΣΟ) περιγράφονται παρακάτω. Συνολικά, με την κλοπιδογρέλη 75 mg ημερησίως, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες με το ΑΣΟ 325 mg ημερησίως στη μελέτη CAPRIE, ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο και τη φυλή. Επί πλέον της εμπειρίας από τις κλινικές μελέτες, ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί αυθορμητώς.

Η αιμορραγία είναι η πιο συχνή αντίδραση που αναφέρθηκε τόσο σε κλινικές μελέτες όσο και με βάση την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, όπου αναφέρθηκε κυρίως κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της θεραπείας.

Σε ασθενείς της μελέτης CAPRIE που έλαβαν θεραπεία είτε με κλοπιδογρέλη είτε με ΑΣΟ, η συνολική συχνότητα κάθε είδους αιμορραγίας ήταν 9,3 %. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών περιστατικών ήταν παρόμοια για την κλοπιδογρέλη και για το ΑΣΟ.

Στη μελέτη CURE δεν παρουσιάστηκαν επιπλέον μείζονες αιμορραγίες με τον συνδυασμό κλοπιδογρέλης και ΑΣΟ σε διάστημα 7 ημερών μετά την επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, σε ασθενείς που σταμάτησαν τη θεραπεία για περισσότερες από 5 ημέρες πριν τη χειρουργική επέμβαση. Σε ασθενείς που συνέχισαν την αγωγή εντός 5 ημερών από την επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, η συχνότητα των επεισοδίων ήταν 9,6% για την κλοπιδογρέλη μαζί με ΑΣΟ και 6,3% για το ΑΣΟ μόνο.

Στη μελέτη CLARITY, υπήρχε συνολική αύξηση των αιμορραγιών στην ομάδα κλοπιδογρέλης μαζί με ΑΣΟ έναντι της ομάδας που έκανε θεραπεία μόνο με ΑΣΟ. Η συχνότητα εμφάνισης μείζονος αιμορραγίας ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων. Τα αποτελέσματα αυτά ισχύουν και για τις υποομάδες ασθενών όπως ορίζονται από χαρακτηριστικά αναφοράς και από τον τύπο της θεραπείας με ινωδολυτικά ή ηπαρίνη.

Στη μελέτη COMMIT, το συνολικό ποσοστό μη εγκεφαλικής μείζονος αιμορραγίας ή εγκεφαλικής αιμορραγίας ήταν χαμηλό και παρόμοιο και στις δύο ομάδες.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν με την κλοπιδογρέλη μόνη, με το ΑΣΟ μόνο* ή με την κλοπιδογρέλη σε συνδυασμό με το ΑΣΟ είτε κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών, είτε αναφέρθηκαν αυθορμήτως παρουσιάζονται στον πίνακα που ακολουθεί. Η συχνότητά τους ορίζεται με βάση τις ακόλουθες παραδοχές: συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας οργάνου συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες, μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Θρομβοπενία, λευκοπενία, ηωσινοφιλία	Ουδετεροπενία, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής ουδετεροπενίας	Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (ΤΤΡ) (βλ. παράγραφο 4.4), απλαστική αναιμία, πανκυτταροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, σοβαρή θρομβοπενία, κοκκιοκυτταροπενία, αναιμία, επίκτητη αιμοφιλία Α.
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Αναφυλακτική καταπληξία*, ορονοσία, αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, επιδείνωση αλλεργικών συμπτωμάτων αλλεργίας σε τρόφιμα*, φαρμακευτική υπερευαισθησία λόγω διασταυρούμενης αντίδρασης ανάμεσα σε θειενοπυριδίνες

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες, μη γνωστές
				(όπως τικλοπιδίνη, πρασουγρέλη) (βλ. παράγραφο 4.4)*
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης				Υπογλυκαιμία*, ουρική αρθρίτιδα* (βλ. παράγραφο 4.4)
Ψυχιατρικές διαταραχές				Ψευδαισθήσεις, σύγχυση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ενδοκρανιακή αιμορραγία (αναφέρθηκαν ορισμένες περιπτώσεις με θανατηφόρο έκβαση), κεφαλαλγία, παραισθησία, ζάλη		Διαταραχές της γεύσης
Οφθαλμικές διαταραχές		Αιμορραγία του οφθαλμού (επιπεφυκότος, ενδοφθάλμια, αμφιβληστροειδούς)		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Τίγγος	Απώλεια ακοής* ή εμβόες*
Αγγειακές διαταραχές	Αιμάτωμα			Σοβαρή αιμορραγία, αιμορραγία από το εγχειρητικό τραύμα, αγγειίτιδα, υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Επίσταξη			Αιμορραγία από την αναπνευστική οδό (αιμόπτυση, πνευμονική αιμορραγία), βρογχόσπασμος, διάμεση πνευμονίτιδα, μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα κατά τη χρόνια χρήση και στο πλαίσιο μιας αντίδρασης υπερευαισθησίας λόγω του ακετυλοσαλικυλικού οξέος*, ηωσινοφιλική πνευμονία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, διάρροια,	Γαστρικό έλκος και δωδεκαδακτυλικό έλκος, γαστρίτιδα, έμετος, ναυτία,	Οπισθοπεριτο- ναϊκή αιμορραγία	Γαστρεντερική και οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία με θανατηφόρο έκβαση,

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες, μη γνωστές
	κοιλιακό άλγος, δυσπεψία	δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός		παγκρεατίτιδα, γαστροδωδεκαδα- κτυλικό έλκος/διάτρηση*, κολίτιδα (περιλαμβανομένης της ελκώδους ή της λεμφοκυτταρικής κολίτιδας), συμπτώματα από το άνωτερο γαστρεντερικό* όπως η γαστραλγία (βλ. παράγραφο 4.4), στοματίτιδα. Διαταραχές του άνωτερου γαστρεντερικού (οισοφαγίτιδα, εξέλκωση του οισοφάγου, διάτρηση, διαβρωτική γαστρίτιδα, διαβρωτική δωδεκαδακτυλίτιδα, γαστροδωδεκαδα- κτυλικό έλκος/διάτρηση)*, · διαταραχές του κατώτερου γαστρεντερικού [έλκη του λεπτού (νήστιδα και ειλεός) και του παχέος (κόλον και ορθό) εντέρου, κολίτιδα και εντερική διάτρηση]*, ·συμπτώ- ματα από το άνωτερο γαστρεντερικό* όπως η γαστραλγία (βλ. παράγραφο 4.4)· αυτές οι αντιδράσεις από το ΓΕ που σχετίζονται με το ΑΣΟ ενδέχεται ή όχι να σχετίζονται με αιμορραγία και ενδέχεται να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος και σε

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες, μη γνωστές
				ασθενείς με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα ή ιστορικό σοβαρών συμβαμμάτων από το ΓΕ*. Κολίτιδα (περιλαμβανομένης της ελκώδους ή της λεμφοκυτταρικής κολίτιδας)
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				Οξεία ηπατική ανεπάρκεια, ηπατική βλάβη, κυρίως ηπατοκυτταρική*, ηπατίτιδα, αύξηση των ηπατικών ενζύμων*, μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Μώλωπας	Εξάνθημα, κνησμός, αιμορραγία από το δέρμα (πορφύρα)		Πομφολυγώδης δερματίτιδα (τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens- Johnson, πολύμορφο ερύθημα), αγγειοοίδημα, σύνδρομο φαρμακοεπαγόμενης υπερευαισθησίας, φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), ερυθηματώδεις ή αποφολιδωτικό εξάνθημα, κνίδωση, έκζεμα, ομαλός λειχήνας
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				Μυοσκελετική αιμορραγία (αίμαρθρο), αρθρίτιδα, αρθραλγία, μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Αιματουρία		Οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ειδικά σε ασθενείς με υφιστάμενη νεφρική δυσλειτουργία, ανεπαρκής καρδιακή αντιρρόπηση,

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες, μη γνωστές
				νεφριτικό σύνδρομο ή συγχορηγούμενη θεραπεία με διουρητικά)*, σπειραματονεφρίτιδα , αυξημένη κρεατινίνη αίματος
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αιμορραγία στη θέση παρακέντησης			Πυρετός
Παρακλινικές εξετάσεις		Παρατεταμένος χρόνος ροής, μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων		

* Πληροφορίες που αναφέρονται σε δημοσιευθείσες πληροφορίες για το ΑΣΟ («μη γνωστή» συχνότητα).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σε σχέση με υπερδοσολογία με το συνδυασμό κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Κλοπιδογρέλη: Υπερδοσολογία μετά από χορήγηση κλοπιδογρέλης μπορεί να οδηγήσει σε παράταση του χρόνου ροής και επακόλουθες αιμορραγικές επιπλοκές. Εάν παρατηρηθούν αιμορραγίες θα πρέπει να εξεταστεί ποια είναι η κατάλληλη αγωγή.

Δεν έχει βρεθεί αντίδοτο της φαρμακολογικής δράσης της κλοπιδογρέλης. Εάν απαιτείται άμεση διόρθωση του παρατεταμένου χρόνου ροής, η μετάγγιση αιμοπεταλίων μπορεί να αναστρέψει τις επιδράσεις της κλοπιδογρέλης.

ΑΣΟ: Τα ακόλουθα συμπτώματα σχετίζονται με μέτρια δηλητηρίαση: ζάλη, κεφαλαλγία, εμβόες, σύγχυση και γαστρεντερικά συμπτώματα (ναυτία, έμετος και γαστρικό άλγος).

Με τη σοβαρής μορφής δηλητηρίαση παρουσιάζονται σοβαρές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Ο αρχικός υπεραερισμός οδηγεί σε αναπνευστική αλκάλωση. Στη συνέχεια παρουσιάζεται αναπνευστική οξέωση ως αποτέλεσμα της κατασταλτικής επίδρασης στο αναπνευστικό κέντρο. Μεταβολική οξέωση εμφανίζεται επίσης λόγω της παρουσίας σαλικυλικών. Δεδομένου ότι τα παιδιά, τα βρέφη και τα νήπια συχνά προσέρχονται σε όψιμο στάδιο δηλητηρίασης, συνήθως θα έχουν ήδη φθάσει στο στάδιο της οξέωσης.

Μπορούν επίσης να παρουσιαστούν τα ακόλουθα συμπτώματα: υπερθερμία και εφίδρωση που οδηγούν σε αφυδάτωση, ανησυχία, σπασμοί, ψευδαισθήσεις και υπογλυκαιμία. Η καταστολή του νευρικού συστήματος μπορεί να οδηγήσει σε κώμα, καρδιαγγειακή κατέρρευση και αναπνευστική ανακοπή. Η θανατηφόρος δόση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος είναι 25-30 γραμμάρια.

Συγκεντρώσεις σαλικυλικού οξέος στο πλάσμα άνω των 300 mg/l (1,67 mmol/l) υποδηλώνουν δηλητηρίαση.

Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα ενδέχεται να εμφανιστεί με οξεία και χρόνια υπερδοσολογία ακετυλοσαλικυλικού οξέος (βλ. παράγραφο 4.8).

Εάν έχει καταποθεί τοξική δόση, είναι απαραίτητη η εισαγωγή στο νοσοκομείο. Με τη μέτρια δηλητηρίαση, μπορεί να καταβληθεί προσπάθεια πρόκλησης εμέτου. Εάν αυτή αποτύχει, ενδείκνυται πλύση στομάχου. Στη συνέχεια χορηγούνται ενεργοποιημένος άνθρακας (προσροφητικό μέσο) και θειικό νάτριο (καθαρτικό). Ενδείκνυται αλκάλωση των ούρων (250 mmol διττανθρακικού νατρίου για 3 ώρες) με παρακολούθηση του pH των ούρων. Η αιμοδιύλιση είναι η προτιμώμενη θεραπεία για τη σοβαρή δηλητηρίαση. Αντιμετωπίστε άλλα σημεία δηλητηρίασης με συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων εκτός Ηπαρίνης, κωδικός ATC: B01AC30.

Μηχανισμός δράσης

Η κλοπιδογρέλη είναι ένα προφάρμακο, ένας από τους μεταβολίτες του οποίου είναι αναστολέας της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Η κλοπιδογρέλη πρέπει να μεταβολιστεί από τα ένζυμα του CYP450 για να παράξει το δραστικό μεταβολίτη που αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Ο δραστικός μεταβολίτης της κλοπιδογρέλης εκλεκτικά αναστέλλει τη σύζευξη της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) με τον υποδοχέα P2Y₁₂ των αιμοπεταλίων και την επακόλουθη ενεργοποίηση, μέσω της ADP, του συμπλέγματος της γλυκοπρωτεΐνης GPIIb/IIIa, αναστέλλοντας με τον τρόπο αυτό τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Λόγω της μη αναστρέψιμης σύζευξης, τα εκτεθειμένα αιμοπετάλια επηρεάζονται για το υπόλοιπο του χρόνου ζωής τους (κατά προσέγγιση 7-10 ημέρες) και η ανάκτηση της φυσιολογικής λειτουργίας των αιμοπεταλίων συμβαίνει με ρυθμό ανάλογο με το ρυθμό ανανέωσης των αιμοπεταλίων. Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων, που προκαλείται από αγωνιστές άλλους από την ADP, αναστέλλεται, επίσης, από την παρεμπόδιση της ενίσχυσης της ενεργοποίησης από την απελευθερούμενη ADP.

Επειδή ο δραστικός μεταβολίτης προκύπτει από τα ένζυμα του CYP450, ορισμένα από τα οποία παρουσιάζουν πολυμορφισμούς ή υπόκεινται σε αναστολή από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, δεν θα έχουν όλοι οι ασθενείς επαρκή αναστολή των αιμοπεταλίων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Επαναλαμβανόμενες δόσεις κλοπιδογρέλης των 75 mg την ημέρα προκάλεσαν σημαντική αναστολή της προκαλούμενης από την ADP συσσώρευσης των αιμοπεταλίων από την πρώτη ημέρα. Η αναστολή αυτή αυξήθηκε προοδευτικά και έφτασε σε σταθερά επίπεδα μεταξύ της 3ης και 7ης ημέρας. Στη σταθερή κατάσταση, η μέση τιμή του επιπέδου αναστολής που παρατηρήθηκε με δόση 75 mg την ημέρα, ήταν της τάξης του 40 % έως 60 %. Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων και ο χρόνος ροής επανήλθαν σταδιακά στα αρχικά επίπεδα, γενικά μέσα σε 5 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων μέσω μη αναστρέψιμης αναστολής της κυκλοξυγενάσης των προσταγλανδινών και με αυτόν τον τρόπο αναστέλλει τον σχηματισμό θρομβοξανθίνης A₂, ενός επαγωγέα της συσσώρευσης αιμοπεταλίων και της αγγειοσυστολής. Αυτή η επίδραση διαρκεί για ολόκληρο τον χρόνο ζωής του αιμοπεταλίου.

Πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η ιβουπροφαίνη μπορεί να αναστείλει την επίδραση της χαμηλής δόσης ασπιρίνης στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, σε περίπτωση ταυτόχρονης

χορήγησης. Σε μία μελέτη, όταν εφάπαξ δόση ιβουπροφαίνης των 400 mg ελήφθη εντός 8 ωρών πριν ή εντός 30 λεπτών μετά τη χορήγηση ασπιρίνης άμεσης αποδέσμευσης (81 mg), εμφανίστηκε μία μειωμένη επίδραση του ΑΣΟ στον σχηματισμό της θρομβοξάνης ή στη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Ωστόσο, οι περιορισμοί αυτών των δεδομένων και οι αβεβαιότητες σχετικά με την προβολή *ex vivo* δεδομένων στην κλινική κατάσταση υποδηλώνουν ότι δεν μπορούν να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα για την τακτική χρήση της ιβουπροφαίνης, ενώ η απουσία κλινικά σχετικής επίδρασης θεωρείται πιθανή για την περιστασιακή χρήση της ιβουπροφαίνης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης μαζί με ΑΣΟ έχει αξιολογηθεί σε τρεις διπλές-τυφλές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν πάνω από 61.900 ασθενείς: τις μελέτες CURE, CLARITY και COMMIT, οι οποίες συγκρίνουν την κλοπιδογρέλη μαζί με ΑΣΟ έναντι της μονοθεραπείας με ΑΣΟ, όπου και οι δύο θεραπείες χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με άλλη καθιερωμένη θεραπεία.

Η μελέτη CURE συμπεριέλαβε 12.562 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (ασταθής στηθάγχη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q), που προσήλθαν μέσα σε 24 ώρες μετά την εμφάνιση του πιο πρόσφατου επεισοδίου θωρακικού άλγους ή συμπτωμάτων συμβατών με ισχαιμία. Οι ασθενείς απαιτήθηκε να έχουν είτε ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές συμβατές με νέα ισχαιμία είτε αύξηση των καρδιακών ενζύμων ή τροπονίνης I ή T τουλάχιστον δύο φορές πάνω από το ανώτατο φυσιολογικό όριο. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε κλοπιδογρέλη (300 mg δόση φόρτισης ακολουθούμενη από 75 mg/ημερησίως, N=6.259) μαζί με ΑΣΟ (75-325 mg εφάπαξ ημερησίως) ή μονοθεραπεία με ΑΣΟ (N=6.303), (75-325 mg εφάπαξ ημερησίως) και άλλες καθιερωμένες αγωγές. Οι ασθενείς ήταν υπό αγωγή μέχρι και ένα χρόνο. Στη μελέτη CURE, σε 823 (6,6%) ασθενείς συγχωρηγήθηκαν ανταγωνιστές των υποδοχέων γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa. Ηπαρίνες χορηγήθηκαν σε περισσότερο από το 90% των ασθενών και ο σχετικός ρυθμός αιμορραγίας μεταξύ κλοπιδογρέλης μαζί με ΑΣΟ και μονοθεραπείας με ΑΣΟ δεν επηρεάστηκε σημαντικά από τη συγχωρήγηση ηπαρίνης.

Ο αριθμός των ασθενών που αξιολογήθηκαν ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο [θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI), ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο] ήταν 582 (9,3%) στην ομάδα της κλοπιδογρέλης μαζί με ΑΣΟ και 719 (11,4%) στην ομάδα του ΑΣΟ, με 20% μείωση του σχετικού κινδύνου (95% CI 10%-28%, p=0,00009) για την ομάδα της κλοπιδογρέλης μαζί με ΑΣΟ [17% σχετική μείωση του κινδύνου όταν οι ασθενείς ήταν υπό συντηρητική αγωγή, 29% όταν είχαν υποβληθεί σε επέμβαση διαδερμικής διαλυτικής αγγειοπλαστικής στεφανιαίων (PTCA) με ή χωρίς τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent) στα στεφανιαία και 10% όταν είχαν υποβληθεί σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG)]. Προλήφθηκαν νέα καρδιαγγειακά επεισόδια (πρωτεύον τελικό σημείο αξιολόγησης), με σχετικές μειώσεις του κινδύνου της τάξεως του 22% (CI: 8,6, 33,4), 32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) και 14% (CI: -31,6, 44,2), κατά τη διάρκεια των διαστημάτων της μελέτης 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 και 9-12 μήνες, αντίστοιχα. Συνεπώς, μετά τους 3 μήνες αγωγής, το όφελος που παρατηρήθηκε στην ομάδα της κλοπιδογρέλης μαζί με ΑΣΟ δεν αυξήθηκε περαιτέρω, ενώ ο κίνδυνος αιμορραγίας παρέμεινε (βλ. παράγραφο 4.4).

Η χρήση της κλοπιδογρέλης στην CURE συσχετίστηκε με μείωση της ανάγκης για θρομβολυτική αγωγή (RRR= 43,3%, CI: 24,3%, 57,5%) και αναστολές υποδοχέων γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa (RRR=18,2%, CI: 6,5%, 28,3%).

Ο αριθμός των ασθενών που αξιολογήθηκαν ως προς το σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο [θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ανθεκτική ισχαιμία] ήταν 1.035 (16,5%) στην ομάδα της κλοπιδογρέλης μαζί με ΑΣΟ και 1.187 (18,8%) στην ομάδα του ΑΣΟ, με 14% μείωση του σχετικού κινδύνου (95% CI 6%-21%, p=0,0005) για την ομάδα της κλοπιδογρέλης μαζί με ΑΣΟ. Αυτό το όφελος προκύπτει κυρίως από τη στατιστικώς σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης του εμφράγματος του μυοκαρδίου [287 (4,6%) στην ομάδα της κλοπιδογρέλης μαζί με ΑΣΟ και 363 (5,8%) στην ομάδα του ΑΣΟ]. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη συχνότητα επανεισαγωγής σε νοσοκομείο για ασταθή στηθάγχη.

Τα αποτελέσματα όπως εκτιμήθηκαν σε πληθυσμούς με διαφορετικά χαρακτηριστικά (π.χ. ασταθή στηθάγχη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q, χαμηλό έως υψηλό κίνδυνο, ύπαρξη διαβήτη, ανάγκη επέμβασης επαναγγείωσης, ηλικία, φύλο, κ.λπ.) ήταν σύμφωνα με τα αποτελέσματα της πρωταρχικής ανάλυσης. Συγκεκριμένα, σε μία post-hoc ανάλυση 2.172 ασθενών (17% του συνολικού πληθυσμού ασθενών της μελέτης CURE), οι οποίοι υποβλήθηκαν σε τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent) (Stent-CURE), τα δεδομένα έδειξαν ότι, όταν η κλοπιδογρέλη συγκρίνεται με το εικονικό φάρμακο, καταδεικνύεται σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου (RRR) κατά 26,2% στους ασθενείς που ελάμβαναν κλοπιδογρέλη ως προς το σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο (θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) και επίσης σημαντική μείωση κατά 23,9% του σχετικού κινδύνου ως προς το σύνθετο δευτερεύον καταληκτικό σημείο (θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ανθεκτική ισχαιμία). Επιπλέον, το προφίλ ασφάλειας της κλοπιδογρέλης σε αυτήν την υπο-ομάδα ασθενών δεν δημιούργησε κάποιο ιδιαίτερο πρόβλημα. Συνεπώς, τα αποτελέσματα από αυτό το υπο-σύνολο συμφωνούν με τα συνολικά αποτελέσματα της δοκιμής.

Σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης έχουν αξιολογηθεί σε 2 τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διπλές-τυφλές μελέτες, την CLARITY και την COMMIT.

Η δοκιμή CLARITY συμπεριέλαβε 3.491 ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν εντός 12 ωρών από την έναρξη της ST ανάσπασης έμφραγμα του μυοκαρδίου και προγραμματίστηκε να ξεκινήσουν θρομβολυτική θεραπεία. Οι ασθενείς έλαβαν κλοπιδογρέλη (300 mg ως δόση φόρτισης και στη συνέχεια 75 mg/ημέρα, n=1.752) μαζί με ΑΣΟ ή μονοθεραπεία με ΑΣΟ (n=1.739), (150 έως 325 mg ως δόση φόρτισης και στη συνέχεια 75 έως 162 mg/ημέρα), με έναν ινωδολυτικό παράγοντα και, όταν χρειαζόταν, με ηπαρίνη. Οι ασθενείς ήταν υπό παρακολούθηση για 30 ημέρες. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αξιολόγησης ήταν η παρουσία αποφραγμένης εξαιτίας εμφράκτου στεφανιαίας αρτηρίας στην αγγειογραφία πριν από την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο, ή θάνατος ή υποτροπιάζον έμφραγμα του μυοκαρδίου πριν τη στεφανιογραφία. Για ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αξιολόγησης ήταν ο θάνατος ή το υποτροπιάζον έμφραγμα του μυοκαρδίου την Ημέρα 8 ή κατά την έξοδο από το νοσοκομείο. Ο πληθυσμός των ασθενών συμπεριελάμβανε 19,7% γυναίκες και 29,2% ασθενείς ≥ 65 ετών. Ένα σύνολο 99,7% των ασθενών έλαβε ινωδολυτικά (ινωδο-ειδικά: 68,7%, μη ινωδο-ειδικά: 31,1%), 89,5% ηπαρίνη, 78,7% β-αναστολείς, 54,7% αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) και 63% στατίνες.

Ποσοστό δεκαπέντε τοις εκατό (15,0%) των ασθενών στην ομάδα της κλοπιδογρέλης μαζί με ΑΣΟ και 21,7% στην ομάδα που ελάμβανε μονοθεραπεία με ΑΣΟ έφτασε στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο αξιολόγησης, αντιπροσωπεύοντας απόλυτη μείωση κατά 6,7% και 36% πιθανή μείωση χάριν της κλοπιδογρέλης (95% CI: 24, 47%, $p < 0,001$), κυρίως σχετιζόμενες με μείωση του αποφρακτικού αρτηριακού εμφράκτου. Το όφελος αυτό υπήρχε σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας και του φύλου του ασθενούς, της εντόπισης του εμφράκτου και του τύπου του ινωδολυτικού ή της ηπαρίνης που χρησιμοποιήθηκε.

Η δοκιμή COMMIT με παραγοντικό σχεδιασμό 2x2 συμπεριέλαβε 45.852 ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν εντός 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων υποψία εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάλογες ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις (π.χ. ανάσπαση ST, κατάσπαση ST ή αριστερό σκελικό αποκλεισμό). Οι ασθενείς έλαβαν κλοπιδογρέλη (75 mg/ημέρα, n=22.961) μαζί με ΑΣΟ (162 mg/ημέρα), ή μονοθεραπεία με ΑΣΟ (162 mg/ημέρα) (n=22.891), για 28 ημέρες ή μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο. Τα σύνθετα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία και η πρώτη εμφάνιση επανέμφραξης, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή θανάτου. Ο πληθυσμός περιελάμβανε 27,8% γυναίκες, 58,4% ασθενείς ≥ 60 ετών (26% ≥ 70 ετών) και 54,5% ασθενείς που λάμβαναν ινωδολυτικά.

Η κλοπιδογρέλη μαζί με ΑΣΟ μείωσε σημαντικά το σχετικό κίνδυνο θανάτου από οποιαδήποτε αιτία κατά 7% ($p = 0,029$) και το σχετικό κίνδυνο του συνδυασμού επανέμφραξης, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή θανάτου κατά 9% ($p = 0,002$), αντιπροσωπεύοντας απόλυτη μείωση κατά 0,5% και 0,9%

αντίστοιχα. Το όφελος αυτό ήταν σταθερό για την ηλικία, το φύλο και την χορήγηση ή όχι ινωδολυτικών και παρατηρήθηκε εντός 24 ωρών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το συνδυασμό κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κλοπιδογρέλη:

Απορρόφηση

Μετά από εφάπαξ και επαναλαμβανόμενες ημερήσιες δόσεις 75 mg από του στόματος, η κλοπιδογρέλη απορροφάται ταχέως. Το μέσο υψηλότερο επίπεδο της αμετάβλητης κλοπιδογρέλης στο πλάσμα (κατά προσέγγιση 2,2-2,5 ng/ml μετά από εφάπαξ δόση 75 mg από του στόματος) εμφανίστηκε περίπου 45 λεπτά μετά τη χορήγηση της δόσης. Η απορρόφηση είναι τουλάχιστον 50% με βάση τη μέτρηση αποβολής των μεταβολιτών της κλοπιδογρέλης στα ούρα.

Κατανομή

Η κλοπιδογρέλη και ο κύριος κυκλοφορών (ανενεργός) μεταβολίτης της, δεσμεύονται αναστρέψιμα με πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος (98% και 94% αντίστοιχα) *in vitro*. Η δέσμευση *in vitro* δεν φτάνει μέχρι κορεσμού για ένα ευρύ φάσμα συγκέντρωσης.

Βιομετασχηματισμός

Η κλοπιδογρέλη μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ. *In vitro* και *in vivo*, η κλοπιδογρέλη μεταβολίζεται μέσω δύο κύριων μεταβολικών οδών: μία κατά την οποία με τη μεσολάβηση εστερασών υδrolύεται στο ανενεργό παράγωγο του καρβοξυλικού οξέος (85% των κυκλοφορούντων μεταβολιτών) και μία με τη μεσολάβηση πολλαπλών κυτοχρωμάτων P450. Η κλοπιδογρέλη μεταβολίζεται αρχικά στον ενδιάμεσο μεταβολίτη 2-οxo-cloridogrel. Επακόλουθος μεταβολισμός του ενδιάμεσου μεταβολίτη 2-οxo-cloridogrel έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία του δραστικού μεταβολίτη, ένα παράγωγο θειόλης. *In vitro*, αυτή η μεταβολική οδός ρυθμίζεται από τα CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 και CYP2B6. Ο ενεργός μεταβολίτης θειόλης, ο οποίος απομονώθηκε *in vitro*, συνδέεται γρήγορα και μη αναστρέψιμα με υποδοχείς αιμοπεταλίων, αναστέλλοντας έτσι τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων.

Η C_{max} του δραστικού μεταβολίτη είναι διπλάσια μετά από μια εφάπαξ δόση φόρτισης των 300 mg όπως είναι μετά από τέσσερις ημέρες με δόση συντήρησης των 75 mg. Η C_{max} παρατηρείται κατά προσέγγιση μετά από 30 έως 60 λεπτά μετά τη χορήγηση της δόσης.

Απέκκριση

Στον άνθρωπο, μετά από μία από του στόματος δόση κλοπιδογρέλης σεσημασμένης με ¹⁴C, το 50% περίπου αποβάλλεται με τα ούρα και το 46 % περίπου με τα κόπρανα σε διάστημα 120 ωρών μετά από τη λήψη της δόσης. Μετά από εφάπαξ δόση 75 mg από του στόματος, η κλοπιδογρέλη έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 6 ώρες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής απέκκρισης του κύριου κυκλοφορούντος (ανενεργού) μεταβολίτη ήταν 8 ώρες, μετά από την εφάπαξ και επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

Φαρμακογενετική

Το CYP2C19 εμπλέκεται στο σχηματισμό και του δραστικού μεταβολίτη και του ενδιάμεσου μεταβολίτη 2-οxo-cloridogrel. Η φαρμακοκινητική και οι αντιαιμοπεταλιακές επιδράσεις του δραστικού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης, όπως υπολογίζονται *ex vivo* σε μετρήσεις συσσώρευσης αιμοπεταλίων, διαφέρουν σύμφωνα με το γονότυπο του CYP2C19.

Το αλληλόμορφο CYP2C19*1 αντιστοιχεί σε πλήρως λειτουργικό μεταβολισμό, ενώ τα αλληλόμορφα CYP2C19*2 και CYP2C19*3 αντιστοιχούν σε μη λειτουργικό μεταβολισμό. Στα αλληλόμορφα CYP2C19*2 και CYP2C19*3 οφείλεται η πλειοψηφία των αλληλόμορφων με μειωμένη λειτουργία στους Καυκάσιους (85%) και στους Ασιάτες (99%) με μειωμένη μεταβολική λειτουργία. Άλλα

αλληλόμορφα που σχετίζονται με απόντα ή μειωμένο μεταβολισμό είναι λιγότερο συχνά και περιλαμβάνουν τα αλληλόμορφα CYP2C19*4, *5, *6, *7 και *8. Ένας ασθενής με μειωμένη μεταβολική λειτουργία θα διαθέτει δύο αλληλόμορφα με έλλειψη λειτουργίας όπως ορίζεται παραπάνω. Δημοσιευμένες συχνότητες γονοτύπων του CYP2C19 με μειωμένη μεταβολική λειτουργία είναι κατά προσέγγιση 2% για τους Καυκάσιους, 4% για τους Μαύρους και 14% για τους Κινέζους. Υπάρχουν διαθέσιμες δοκιμασίες για τον ορισμό του γονοτύπου του CYP2C19 ενός ασθενούς.

Μια μελέτη διασταύρωσης σε 40 υγιή άτομα, από 10 σε κάθε μία από τις τέσσερις κατηγορίες μεταβολικής ικανότητας του CYP2C19 (πολύ υψηλή, εκτεταμένη, ενδιάμεση και μειωμένη), αξιολόγησε τη φαρμακοκινητική και την ανταπόκριση των αιμοπεταλίων χρησιμοποιώντας 300 mg κλοπιδογρέλης που ακολουθείται από 75 mg/ημέρα, και 600 mg που ακολουθείται από 150 mg/ημέρα, το καθένα για 5 ημέρες (σταθεροποιημένη κατάσταση). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη και στη μέση αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων (IPA) μεταξύ εκείνων με πολύ υψηλή, εκτεταμένη και ενδιάμεση μεταβολική ικανότητα. Στα άτομα με μειωμένη μεταβολική ικανότητα, η έκθεση στον δραστικό μεταβολίτη μειώθηκε κατά 63-71% συγκριτικά με εκείνα με εκτεταμένη μεταβολική ικανότητα. Μετά το δοσολογικό σχήμα 300 mg/75 mg, οι αντιαιμοπεταλιακές ανταποκρίσεις μειώθηκαν στα άτομα με μειωμένη μεταβολική ικανότητα με μέση IPA (5 μ M ADP) 24% (24 ώρες) και 37% (Ημέρα 5) όπως συγκρίθηκε με την IPA 39% (24 ώρες) και 58% (Ημέρα 5) στα άτομα με εκτεταμένη μεταβολική ικανότητα και 37% (24 ώρες) και 60% (Ημέρα 5) στα άτομα με ενδιάμεση μεταβολική ικανότητα. Όταν τα άτομα με μειωμένη μεταβολική ικανότητα έλαβαν το δοσολογικό σχήμα των 600 mg/150 mg, η έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη ήταν μεγαλύτερη από το δοσολογικό σχήμα των 300 mg/75 mg. Επιπρόσθετα, η IPA ήταν 32% (24 ώρες) και 61% (Ημέρα 5), που ήταν μεγαλύτερες από ότι στα άτομα με μειωμένη μεταβολική ικανότητα που έλαβαν το δοσολογικό σχήμα 300 mg/75 mg και παρόμοιες με τις άλλες ομάδες μεταβολικής λειτουργίας του CYP2C19 που έλαβαν το δοσολογικό σχήμα των 300 mg/75 mg. Ένα κατάλληλο δοσολογικό σχήμα για αυτό τον πληθυσμό ασθενών δεν έχει καθιερωθεί σε κλινικές δοκιμές.

Σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα, σε μια μετα-ανάλυση που περιελάμβανε 6 μελέτες με 335 άτομα που αντιμετωπίστηκαν με κλοπιδογρέλη σε σταθεροποιημένη κατάσταση, καταδείχθηκε ότι η έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη μειώθηκε κατά 28% για τα άτομα με ενδιάμεση μεταβολική λειτουργία και 72% για τα άτομα με μειωμένη μεταβολική λειτουργία ενώ η αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων (5 μ M ADP) μειώθηκε με διαφορές στην IPA του 5,9% και 21,4%, αντίστοιχα, όταν συγκρίθηκε με τα άτομα με εκτεταμένη μεταβολική λειτουργία.

Η επιρροή του γονοτύπου του CYP2C19 στις κλινικές εκβάσεις σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με κλοπιδογρέλη δεν έχει αξιολογηθεί σε προοπτικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές. Έχει υπάρξει ένας αριθμός αναδρομικών αναλύσεων, ωστόσο, για την αξιολόγηση αυτής της επίδρασης σε ασθενείς που έχουν αντιμετωπιστεί με κλοπιδογρέλη και για τους οποίους υπάρχουν γονοτυπικά αποτελέσματα: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) και ACTIVE-A (n=601), όπως και ένας αριθμός δημοσιευμένων μελετών κοορτής.

Στην TRITON-TIMI 38 και σε 3 από τις μελέτες κοορτής (Collet, Sibbing, Giusti), η συνδυασμένη ομάδα ασθενών με είτε ενδιάμεση, είτε μειωμένη μεταβολική ικανότητα είχαν υψηλότερη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων (θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) ή θρόμβωσης της ενδοπρόθεσης (stent) συγκριτικά με τα άτομα με εκτεταμένη μεταβολική ικανότητα.

Στην CHARISMA και σε μια μελέτη κοορτής (Simon), μια αυξημένη συχνότητα συμβαμάτων παρατηρήθηκε μόνο στα άτομα με μειωμένη μεταβολική ικανότητα όταν συγκρίθηκαν με τα άτομα με εκτεταμένη μεταβολική ικανότητα.

Στη CURE, στη CLARITY, στην ACTIVE-A και σε μια από τις μελέτες κοορτής (Trenk), δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα συμβαμάτων βάσει της μεταβολικής ικανότητας.

Καμία από αυτές τις αναλύσεις δεν είχε το μέγεθος για να εντοπίσει διαφορές στην έκβαση των ατόμων με μειωμένη μεταβολική ικανότητα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η φαρμακοκινητική του δραστικού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης δεν είναι γνωστή σε αυτούς τους ειδικούς πληθυσμούς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις 75 mg κλοπιδογρέλης την ημέρα σε άτομα με σοβαρή νεφρική νόσο (κάθαρση κρεατινίνης από 5 μέχρι 15 ml/min), η αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων που προκαλείται από την ADP ήταν χαμηλότερη (25%) από αυτή που παρατηρήθηκε σε υγιή άτομα, ωστόσο, η παράταση του χρόνου ροής ήταν παρόμοια με εκείνη που καταγράφηκε σε υγιή άτομα που ελάμβαναν 75 mg κλοπιδογρέλης την ημέρα. Επιπροσθέτως, η κλινική ανοχή ήταν καλή σε όλους τους ασθενείς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις 75 mg κλοπιδογρέλης την ημέρα για 10 ημέρες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων διαμέσου της ADP ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε υγιή άτομα. Η μέση παράταση του χρόνου ροής ήταν επίσης παρόμοια στις δύο ομάδες.

Φυλή

Ο επιπολασμός των αλληλόμορφων του CYP2C19 που σχετίζονται με ενδιάμεσο και περιορισμένο μεταβολισμό διαφέρει ανάλογα με τη φυλή/εθνικότητα (βλ. Φαρμακογενετική). Από τη βιβλιογραφία, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα διαθέσιμα σε πληθυσμούς Ασιατικής καταγωγής για να αξιολογηθεί η κλινική επίπτωση γονότυπων του CYP για την εμφάνιση συμβαμάτων ως κλινική έκβαση.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ):

Απορρόφηση

Μετά την απορρόφηση, το ΑΣΟ στο συνδυασμό κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος υδρολύεται σε σαλικυλικό οξύ. Τα μέγιστα επίπεδα σαλικυλικού οξέος στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 1 ώρας από τη χορήγηση της δόσης, και συνεπώς τα επίπεδα του ΑΣΟ στο πλάσμα είναι ουσιαστικά μη ανιχνεύσιμα 1,5-3 ώρες μετά τη χορήγηση.

Κατανομή

Το ΑΣΟ συνδέεται σε μικρό βαθμό στις πρωτεΐνες του πλάσματος και ο φαινόμενος όγκος κατανομής του είναι χαμηλός (10 l). Ο μεταβολίτης του, το σαλικυλικό οξύ, συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, αλλά η σύνδεση εξαρτάται από τη συγκέντρωση (μη γραμμική συνάρτηση). Σε χαμηλές συγκεντρώσεις (<100 μικρογραμμάρια/ml), περίπου το 90% του σαλικυλικού οξέος συνδέεται με τη λευκωματίνη. Το σαλικυλικό οξύ κατανέμεται ευρέως σε όλους τους ιστούς και τα υγρά του σώματος, συμπεριλαμβανομένων του κεντρικού νευρικού συστήματος, του μητρικού γάλακτος και των εμβρυϊκών ιστών.

Βιομετασχηματισμός και Απέκκριση

Το ΑΣΟ στο συνδυασμό κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος υδρολύεται ταχέως στο πλάσμα σε σαλικυλικό οξύ, με χρόνο ημίσειας ζωής από 0,3 έως 0,4 ώρες για δόσεις ΑΣΟ από 75 έως 100 mg. Το σαλικυλικό οξύ υπόκειται κατά κύριο λόγο σε σύζευξη στο ήπαρ για να σχηματίσει σαλικυλουργικό οξύ, ένα φαινολικό γλυκουρονίδιο, ένα ακυλικό γλυκουρονίδιο και διάφορους ελάσσονες μεταβολίτες. Το σαλικυλικό οξύ στο συνδυασμό κλοπιδογρέλης/ακετυλοσαλικυλικού οξέος έχει χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα περίπου 2 ωρών. Ο μεταβολισμός του σαλικυλικού είναι κορέσιμος και η συνολική κάθαρση από τον οργανισμό μειώνεται σε υψηλότερες συγκεντρώσεις στον ορό λόγω της περιορισμένης ικανότητας του ήπατος να σχηματίσει τόσο σαλικυλουργικό οξύ όσο και φαινολικό γλυκουρονίδιο. Μετά από τοξικές δόσεις (10–20 g), ο χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα μπορεί να αυξηθεί σε πάνω από 20 ώρες. Σε υψηλές δόσεις ΑΣΟ, η απέκκριση του σαλικυλικού οξέος ακολουθεί κινητική μηδενικής τάξης (δηλαδή ο ρυθμός της απέκκρισης είναι σταθερός σε σχέση με τη συγκέντρωση στο πλάσμα), με έναν διαφανόμενο χρόνο ημίσειας ζωής της τάξης των 6 ωρών ή περισσότερο. Η νεφρική απέκκριση της αμετάβλητης δραστικής ουσίας εξαρτάται από το pH των ούρων. Καθώς το pH των ούρων αυξάνεται σε πάνω από 6,5, η νεφρική κάθαρση του ελεύθερου

σαλικυλικού αυξάνει από <5% σε >80%. Μετά από θεραπευτικές δόσεις, περίπου το 10% απεκκρίθηκε στα ούρα ως σαλικυλικό οξύ, το 75% ως σαλικυλουρικό οξύ, το 10% ως φαινολικά και το 5% ως ακυλικά γλυκουρονίδια του σαλικυλικού οξέος.

Με βάση τα φαρμακοκινητικά και μεταβολικά χαρακτηριστικά και των δύο συμπλόκων, η εμφάνιση κλινικά σημαντικών ΦΚ αλληλεπιδράσεων είναι απίθανη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Κλοπιδογρέλη: Κατά τη διάρκεια των μη κλινικών μελετών σε αρουραίους και σε μπαμπούνους, οι πιο συχνά παρατηρούμενες επιδράσεις ήταν ηπατικές αλλοιώσεις. Αυτές παρατηρήθηκαν σε δόσεις που αντιπροσωπεύουν τουλάχιστον 25 φορές την έκθεση που παρατηρήθηκε σε ανθρώπους που ελάμβαναν κλινικές δόσεις των 75 mg/ημερησίως και ήταν επακόλουθο μιας επίδρασης στα ηπατικά μεταβολικά ένζυμα. Καμία επίδραση στα ηπατικά μεταβολικά ένζυμα δεν παρατηρήθηκε σε ανθρώπους που ελάμβαναν κλοπιδογρέλη στις θεραπευτικές δόσεις.

Σε πολύ υψηλές δόσεις, αναφέρθηκε επίσης περιορισμένη γαστρική ανοχή (γαστρίτιδα, γαστρικές διαβρωτικές αλλοιώσεις και/ή εμετός) της κλοπιδογρέλης στους αρουραίους και τους μπαμπούνους.

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη καρκινογόνου δράσης όταν η κλοπιδογρέλη χορηγήθηκε για 78 εβδομάδες σε ποντικούς και για 104 εβδομάδες σε αρουραίους, σε δόσεις μέχρι και 77 mg/kg την ημέρα (η οποία αντιπροσωπεύει τουλάχιστον 25 φορές την έκθεση που εμφανίζεται στους ανθρώπους που λαμβάνουν 75 mg/ημερησίως).

Η κλοπιδογρέλη έχει δοκιμασθεί σε μία σειρά *in vitro* και *in vivo* γονοτοξικών μελετών και δεν έδειξε γονοτοξικότητα.

Η κλοπιδογρέλη δε βρέθηκε να έχει επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών και των θηλυκών αρουραίων και δεν ήταν τερατογόνος ούτε στους αρουραίους ούτε στα κουνέλια. Όταν χορηγήθηκε σε θηλάζοντες αρουραίους, η κλοπιδογρέλη προκάλεσε ελαφριά καθυστέρηση στην ανάπτυξη του απογόνου. Ειδικές φαρμακοκινητικές μελέτες που έγιναν με ραδιοσημασμένη κλοπιδογρέλη έδειξαν ότι η μητρική ουσία ή οι μεταβολίτες της εκκρίνονται στο γάλα. Επομένως, μια άμεση επίδραση (ήπια τοξικότητα), ή μια έμμεση επίδραση (μείωση της γευστικής ικανότητας) δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ: Μελέτες εφάπαξ δόσης έχουν δείξει ότι η από του στόματος τοξικότητα του ΑΣΟ είναι χαμηλή. Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης έχουν δείξει ότι επίπεδα έως και 200 mg/kg/ημέρα είναι καλά ανεκτά σε επίμυες. Οι σκύλοι φαίνεται ότι είναι περισσότερο ευαίσθητοι, πιθανότατα λόγω της υψηλής ευαισθησίας των κυνών στις ελκογόνες επιδράσεις των ΜΣΑΦ. Δεν έχουν προκύψει θέματα γονοτοξικότητας ή κλαστογονικότητας με τη χρήση του ΑΣΟ. Αν και δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες καρκινογένεσης με τη χρήση του ΑΣΟ, έχει καταδειχθεί ότι δεν προάγει την ανάπτυξη όγκων.

Δεδομένα αναπαραγωγικής τοξικότητας δείχνουν ότι το ΑΣΟ είναι τερατογόνο σε αρκετά πειραματόζωα στο εργαστήριο.

Σε πειραματόζωα, η χορήγηση ενός αναστολέα σύνθεσης προσταγλανδινών έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί αυξημένη απώλεια του εμβρύου πριν και μετά την εμφύτευση, καθώς και εμβρυϊκή θνησιμότητα. Επιπροσθέτως, αυξημένες επιπτώσεις διαφόρων δυσμορφιών, συμπεριλαμβανομένης της καρδιαγγειακής, έχουν αναφερθεί σε πειραματόζωα στα οποία είχε χορηγηθεί ένας αναστολέας σύνθεσης προσταγλανδινών κατά τη διάρκεια της οργανογενετικής περιόδου.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Λακτόζη μονοϋδρική
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη 100 cP
Κροσποβιδόνη (τύπος Α)
Στεατικό οξύ
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Έλαιο φυτικό υδρογονωμένο
Νάτριο λαουρυλοθειικό

Επικάλυψη δισκίου:

Υπρομελλόζη 15 cP
Πολυδεξτρόζη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Τάλκης
Μαλτοδεξτρίνη
Τριγλυκερίδια (κεκορεσμένα) μέσης αλύσου
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Καρμίνιο (E120)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες.

Μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης: 30 ημέρες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από Αλουμίνιο + Αφυγραντικό – Αλουμίνιο. Μεγέθη συσκευασίας των 10, 14, 28, 30, 50, 90 και 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Λευκές φιάλες από HDPE και πράσινα πώματα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο (PP) με αφυγραντικό. Μέγεθος συσκευασίας των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Λευκές φιάλες πολλαπλών στρωμάτων από HDPE και πράσινα πώματα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο (PP) με αφυγραντικό. Μέγεθος συσκευασίας των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/942/006-014

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Κροατία

TEVA Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, č.p. 305, Opava - Komárov, -
747 70,
Τσεχική Δημοκρατία

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

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

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με

τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ** για κυψέλες**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Clonidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Clonidogrel/Acetylsalicylic acid

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg κλονιδογρέλης (ως όξινη θεική) και 75 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/942/001-003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg δισκία
Clpidogrel/Acetylsalicylic acid

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva Pharma B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ** για φιάλες**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Clpidogrel/Acetylsalicylic acid

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg κλοπιδογρέλης (ως όξινη θεική) και 75 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης χρησιμοποιήστε εντός 30 ημερών.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/942/004-005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Clpidogrel/Acetylsalicylic acid

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg κλοπιδογρέλης (ως όξινη θεική) και 75 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης χρησιμοποιήστε εντός 30 ημερών.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/942/004-005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ** για κυψέλες**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Clonidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Clonidogrel/Acetylsalicylic acid

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg κλονιδογρέλης (ως όξινη θεική) και 100 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/942/006-012

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg δισκία
Clpidogrel/Acetylsalicylic acid

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva Pharma B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ** για φιάλες**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Clpidogrel/Acetylsalicylic acid

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg κλοπιδογρέλης (ως όξινη θεική) και 100 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης χρησιμοποιήστε εντός 30 ημερών.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/942/013-014

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Clpidogrel/Acetylsalicylic acid

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg κλοπιδογρέλης (ως όξινη θεική) και 100 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης χρησιμοποιήστε εντός 30 ημερών.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/942/013-014

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
κλοπιδογρέλη/ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva
3. Πώς να πάρετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva και ποια είναι η χρήση του

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva περιέχει κλοπιδογρέλη και ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) και ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα. Τα αιμοπετάλια είναι πολύ μικρά σωματίδια του αίματος, τα οποία συγκολλώνται κατά την πήξη του αίματος. Τα αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα εμποδίζουν αυτή τη συσσώρευση σε ορισμένους τύπους αιμοφόρων αγγείων (που ονομάζονται αρτηρίες) και έτσι μειώνουν τις πιθανότητες σχηματισμού θρόμβων (διαδικασία που ονομάζεται αθηροθρόμβωση).

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva λαμβάνεται από ενήλικες για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων στις σκληρυμένες αρτηρίες, οι οποίοι μπορεί να οδηγήσουν σε αθηροθρομβωτικά συμβάματα (όπως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακό επεισόδιο ή θάνατο).

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva σας έχει συνταγογραφηθεί στη θέση δύο ξεχωριστών φαρμάκων, της κλοπιδογρέλης και του ΑΣΟ, για να βοηθήσει στην αποφυγή σχηματισμού θρόμβων επειδή έχετε ιστορικό σοβαρού πόνου στο στήθος γνωστού ως «ασταθή στηθάγχη» ή καρδιακό επεισόδιο (έμφραγμα του μυοκαρδίου). Για τη θεραπεία αυτής της πάθησης ο γιατρός σας πιθανώς να έχει τοποθετήσει ενδοπρόθεση (stent) στην φραγμένη ή στενωμένη αρτηρία για να αποκαταστήσει την αποτελεσματική ροή του αίματος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Μην πάρετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva:

- Σε περίπτωση αλλεργίας στην κλοπιδογρέλη, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Εάν έχετε αλλεργία σε άλλα προϊόντα που ονομάζονται μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, τα οποία συνήθως χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση επώδυνων ή/και φλεγμονωδών παθήσεων των μυών ή των αρθρώσεων.

- Εάν έχετε μία ιατρική πάθηση που περιλαμβάνει τον συνδυασμό άσθματος, ρινικής καταρροής (συνάχι) και πολυπόδων (ένας τύπος μορφώματος στη μύτη σας).
- Εάν έχετε μία ιατρική πάθηση που προκαλεί ενεργή αιμορραγία όπως έλκος στομάχου ή εγκεφαλική αιμορραγία.
- Εάν πάσχετε από σοβαρή ηπατική νόσο.
- Εάν πάσχετε από σοβαρή νεφρική νόσο.
- Εάν διανύετε το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Αν οποιαδήποτε από τις πιο κάτω αναφερόμενες καταστάσεις ισχύει για σας, θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva:

- εάν υπάρχει κίνδυνος αιμορραγίας όπως:
 - πάθηση που σας θέτει σε κίνδυνο εσωτερικής αιμορραγίας (π.χ. έλκος στομάχου)
 - αιματολογική διαταραχή εξαιτίας της οποίας έχετε προδιάθεση για εσωτερικές αιμορραγίες (αιμορραγίες στο εσωτερικό οποιωνδήποτε ιστών, οργάνων ή αρθρώσεων του σώματός σας).
 - πρόσφατος σοβαρός τραυματισμός.
 - πρόσφατη χειρουργική επέμβαση (συμπεριλαμβανομένων και των οδοντιατρικών επεμβάσεων).
 - προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση (συμπεριλαμβανομένων και των οδοντιατρικών επεμβάσεων) μέσα στις επόμενες επτά ημέρες.
- εάν είχε σχηματιστεί θρόμβος σε κάποια αρτηρία του εγκεφάλου σας (ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), το οποίο συνέβη κατά τη διάρκεια των τελευταίων επτά ημερών.
- εάν πάσχετε από νόσο των νεφρών ή του ήπατος.
- εάν έχετε ιστορικό άσθματος ή αλλεργικών αντιδράσεων περιλαμβανομένης της αλλεργίας σε οποιοδήποτε φάρμακο που χρησιμοποιείτε για να αντιμετωπίσετε την ασθένειά σας.
- εάν πάσχετε από ουρική αρθρίτιδα.

Ενόςω παίρνετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva:

- Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας
 - εάν έχει προγραμματιστεί κάποια χειρουργική επέμβαση (συμπεριλαμβανομένης της οδοντιατρικής επέμβασης).
 - εάν έχετε στομαχικό ή κοιλιακό πόνο ή αιμορραγία στο στομάχι ή τα έντερα (ερυθρά ή μαύρα κόπρανα).
- Θα πρέπει επίσης να **ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως** εάν παρουσιάσετε μία ιατρική κατάσταση (επίσης γνωστή ως Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα ή TTP) που περιλαμβάνει πυρετό και μώλωπες κάτω από το δέρμα που μπορεί να εμφανιστούν ως ερυθρές κηλίδες, με ή χωρίς ανεξήγητη κόπωση, σύγχυση, κίτρινη απόχρωση του δέρματος ή των ματιών (ίκτερος) (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).
- Εάν κοπείτε ή τραυματιστείτε, ίσως χρειαστεί περισσότερος από το συνηθισμένο χρόνος για να σταματήσει η αιμορραγία. Αυτό σχετίζεται με τον τρόπο δράσης του φαρμάκου αφού εμποδίζει τη δυνατότητα δημιουργίας θρόμβου. Για μικρής σημασίας κοψίματα και τραυματισμούς, π.χ. εάν κοπείτε, κατά το ξύρισμα, συνήθως δεν υπάρχει πρόβλημα. Παρόλα αυτά, εάν ανησυχείτε λόγω της αιμορραγίας σας, θα πρέπει να **επικοινωνήσετε με το γιατρό σας αμέσως** (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).
- Ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει εξετάσεις αίματος.

Παιδιά και έφηβοι

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Υπάρχει μία πιθανή συσχέτιση μεταξύ του ακετυλοσαλικυλικού οξέος (ΑΣΟ) και του Συνδρόμου Reye όταν τα προϊόντα που περιέχουν ΑΣΟ χορηγούνται σε παιδιά ή εφήβους με μία ιογενή λοίμωξη. Το Σύνδρομο Reye είναι μία πολύ σπάνια νόσος, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος.

Άλλα φάρμακα και Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή. Κάποια άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τη χρήση του Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ή αντίστροφα.

Ειδικότερα, θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε

- αντιπηκτικά από του στόματος, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της πηκτικότητας του αίματος,
- ΑΣΟ ή κάποιο άλλο μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο, που χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία επώδυνων και/ή φλεγμονωδών καταστάσεων των μυών ή των αρθρώσεων,
- ηπαρίνη ή οποιοδήποτε άλλο ενέσιμο φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση της πηκτικότητας του αίματος,
- ομεπραζόλη, εσομεπραζόλη ή σιμετιδίνη, φάρμακα για την αντιμετώπιση στομαχικών ενοχλήσεων,
- μεθοτρεξάτη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία σοβαρής αρθροπάθειας (ρευματοειδής αρθρίτιδα) ή δερματικής νόσου (ψωρίαση),
- προβενεσίδη, βενζοβρομαρόνη ή σουλφινυραζόνη, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας,
- φλουκοναζόλη, βορικοναζόλη, σιπροφλοξασίνη, ή χλωραμφαινικόλη, φάρμακα για τη θεραπεία βακτηριακών και μυκητιασικών λοιμώξεων,
- φλουοξετίνη, φλουβοξαμίνη ή μοκλοβεμίδα, φάρμακα για τη θεραπεία της κατάθλιψης,
- καρβαμαζεπίνη ή οξκαρβαζεπίνη, φάρμακα για τη θεραπεία κάποιων μορφών επιληψίας,
- τικλοπιδίνη, ένας άλλος αντιαθρομβωτικός παράγοντας.

Θα **πρέπει να σταματήσετε** κάθε άλλη θεραπεία κλοπιδογρέλης ενόσω λαμβάνετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva.

Μία περιστασιακή χρήση ΑΣΟ (όχι περισσότερο από 1000 mg σε διάστημα 24 ωρών) δεν θα πρέπει, γενικά, να προκαλέσει κάποιο πρόβλημα, ενώ σε άλλες περιπτώσεις, παρατεταμένη χρήση ΑΣΟ θα πρέπει να συζητηθεί με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Κύηση και θηλασμός

ΜΗ χρησιμοποιείτε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης.

Είναι προτιμότερο να μη λαμβάνετε αυτό το προϊόν κατά τη διάρκεια του πρώτου και του δεύτερου τριμήνου της εγκυμοσύνης.

Αν είστε έγκυος ή υποψιάζεστε ότι είστε έγκυος, θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν λάβετε Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva. Αν μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva, **συμβουλευθείτε το γιατρό σας αμέσως**, καθώς δεν συνιστάται η λήψη Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Δεν πρέπει να θηλάζετε όσο χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

Εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε, μιλήστε με το γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva δεν θα πρέπει να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανές.

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva περιέχει λακτόζη

Εάν έχετε ενημερωθεί από το γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα (π.χ. λακτόζη), επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν να πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva την ημέρα, το οποίο πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα με ένα ποτήρι νερό, με ή χωρίς τροφή.

Θα πρέπει να παίρνετε το φάρμακό σας την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Ανάλογα με την κατάσταση σας, ο γιατρός σας θα καθορίσει το χρονικό διάστημα για το οποίο θα πρέπει να παίρνετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva. Εάν είχατε κάποιο καρδιακό επεισόδιο, θα πρέπει να σας συνταγογραφηθεί τουλάχιστον για τέσσερις εβδομάδες. Σε κάθε περίπτωση, θα πρέπει να το παίρνετε για όσο διάστημα ο γιατρός σας συνεχίζει να σας το συνταγογραφεί.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva από την κανονική
Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή την πλησιέστερη νοσοκομειακή υπηρεσία έκτακτων περιστατικών αμέσως λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Αν ξεχάσετε να λάβετε μία δόση Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva και το θυμηθείτε μέσα σε 12 ώρες από τη συνηθισμένη σας ώρα, λάβετε το δισκίο σας αμέσως και κατόπιν λάβετε το επόμενο δισκίο την συνηθισμένη ώρα.

Αν το ξεχάσετε για περισσότερο από 12 ώρες απλώς λάβετε την επόμενη κανονική δόση στη συνηθισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Μην σταματάτε την αγωγή παρά μόνο εάν σας το πει ο γιατρός σας. Επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν το σταματήσετε.

Εάν ο γιατρός σας είπε να διακόψετε προσωρινά τη θεραπεία, ρωτήστε τον γιατρό σας πότε θα πρέπει να ξαναρχίσετε τη θεραπεία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως αν παρουσιάσετε:

- πυρετό, σημεία λοίμωξης ή υπερβολικής κόπωσης. Αυτά πιθανώς να εμφανιστούν λόγω των σπάνιων περιπτώσεων μείωσης κάποιων κυττάρων του αίματος.
- συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων όπως κιτρίνισμα του δέρματος και/ή των ματιών (ίκτερος), ανεξάρτητα από το εάν συνοδεύεται από αιμορραγία, η οποία εμφανίζεται κάτω από το δέρμα ως ερυθρές κηλίδες και/ή σύγχυση (βλ. παράγραφο 2 «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).
- οίδημα στο στόμα ή διαταραχές του δέρματος, όπως εξανθήματα και κνησμός, φλύκταινες του δέρματος. Αυτά πιθανόν είναι σημάδια αλλεργικής αντίδρασης.

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει παρατηρηθεί με το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva είναι η αιμορραγία. Η αιμορραγία πιθανόν να παρουσιαστεί ως αιμορραγία από το στομάχι ή το έντερο, μώλωπες, αιμάτωμα (ασυνήθιστη αιμορραγία ή μώλωπας κάτω από το δέρμα), αιμορραγία από τη μύτη, αίμα στα ούρα. Σε μικρό αριθμό περιπτώσεων έχει αναφερθεί επίσης αιμορραγία στα μάτια, στο εσωτερικό της κεφαλής, στον πνεύμονα ή στις αρθρώσεις.

Εάν παρατηρήσετε παρατεταμένη αιμορραγία όταν παίρνετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Tena

Εάν κοπείτε ή τραυματιστείτε, ίσως χρειαστεί περισσότερος από το συνηθισμένο χρόνος για να σταματήσει η αιμορραγία. Αυτό σχετίζεται με τον τρόπο δράσης του φαρμάκου αφού εμποδίζει τη δυνατότητα δημιουργίας θρόμβου. Για μικρής σημασίας κοψίματα και τραυματισμούς, π.χ. εάν κοπείτε, κατά το ξύρισμα, συνήθως δεν υπάρχει πρόβλημα. Παρόλα αυτά, εάν ανησυχείτε λόγω της αιμορραγίας σας, **θα πρέπει να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας αμέσως** (βλ. παράγραφο 2 «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- διάρροια
- κοιλιακός πόνος
- δυσπεψία ή καύσος.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- πονοκέφαλος
- έλκος στομάχου
- έμετος (αδιαθεσία)
- ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας)
- δυσκοιλιότητα
- υπερβολικά πολλά αέρια στο στομάχι ή στο έντερο
- εξανθήματα
- κνησμός
- ζάλη
- αίσθηση «μυρμηγκιάσματος» και μουδιάσματος.

Σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια (ενδέχεται να επηρεάσει έως 1 στα 1000 άτομα):

- ίλιγγος.

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα):

- ίκτερος
- αίσθημα καύσου στο στομάχι και/ή στον οισοφάγο
- σοβαρός κοιλιακός πόνος με ή χωρίς οσφυαλγία
- πυρετός
- δυσκολία στην αναπνοή που μερικές φορές συνοδεύεται από βήχα
- γενικευμένες αλλεργικές αντιδράσεις (για παράδειγμα, γενική αίσθηση ζέστης με ξαφνική γενικευμένη δυσφορία μέχρι λιποθυμίας)
- οίδημα στο στόμα
- φλύκταινες του δέρματος
- αλλεργία του δέρματος
- έλκη του στοματικού βλεννογόνου (στοματίτιδα)
- πτώση της αρτηριακής πίεσης
- σύγχυση
- παραισθήσεις
- πόνος στις αρθρώσεις
- μυϊκός πόνος
- αλλαγές στη γεύση τροφών
- φλεγμονή μικρών αγγείων.

Ανεπιθύμητες ενέργειες με άγνωστη συχνότητα (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- διάτρηση έλκους
- κουνουνίσματα στα αυτιά (εμβοές ότων)

- απώλεια ακοής
- αιφνίδιες απειλητικές για τη ζωή αλλεργικές αντιδράσεις
- νεφρική νόσος
- χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα
- ουρική αρθρίτιδα (μία πάθηση με επώδυνες και οίδηματώδεις αρθρώσεις που προκαλούνται από κρυστάλλους ουρικού οξέος)
- επιδείνωση αλλεργιών σε τρόφιμα.

Επιπλέον, ο γιατρός σας μπορεί να αναγνωρίσει μεταβολές στα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων ή των αναλύσεων ούρων.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στη φιάλη και στην κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

Μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης χρησιμοποιήστε εντός 30 ημερών.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε ορατά σημεία βλάβης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

- Οι δραστικές ουσίες είναι η κλοπιδογρέλη και το ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Κάθε δισκίο περιέχει 75 mg κλοπιδογρέλης (ως όξινη θεική) και 75 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Πυρήνας δισκίου: λακτόζη μονοϋδρική, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη 100 cP, κροσποβιδόνη (τύπος Α), στεατικό οξύ, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, έλαιο φυτικό υδρογονωμένο και νάτριο λαουρυλοθειικό.
 - Επικάλυψη δισκίου: υδρομελλόζη, πολυδεξτρόζη, τιτανίου διοξείδιο (E171), λάκα αργιλούχου κίτρινου κινολίνης (E104), τάλκης, μαλτοδεξτρίνη, τριγλυκερίδια (κεκορεσμένα) μέσης αλύσου και σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172).

Εμφάνιση του Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι κίτρινα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σχήματος καψακίου δισκία. Τα δισκία έχουν μήκος 14,0 mm και πλάτος 6,8 mm.

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva διατίθεται σε κυψέλες σε μεγέθη συσκευασίας των 14, 28 και 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ή σε φιάλες σε μέγεθος συσκευασίας των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας:

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Ολλανδία

Παραγωγοί:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13

4042 Debrecen

Ουγγαρία

TEVA UK Ltd

Brampton Road

Hampden Park

Eastbourne

East Sussex, BN22 9AG

Ηνωμένο Βασίλειο

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Ολλανδία

Teva Czech Industries s.r.o.

Ostravska 29, c.p. 305

74770 Opava-Komarov

Τσεχική Δημοκρατία

Teva Operations Poland Sp. z o.o.

ul. Mogilska 80

31-546 Krakow

Πολωνία

Merckle GmbH

Ludwig-Merckle-Straße 3

89143 Blaubeuren

Γερμανία

Pliva Croatia Ltd

Prilaz baruna Filipovica 25

10 000 Zagreb

Κροατία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Slovenija

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

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.

Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā

Tel: +371 67 323 666

United Kingdom

Teva UK Limited

Tel: +44 1977 628 500

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <MM/EEEE>.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
κλοπιδογρέλη/ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva
3. Πώς να πάρετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva και ποια είναι η χρήση του

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva περιέχει κλοπιδογρέλη και ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) και ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα. Τα αιμοπετάλια είναι πολύ μικρά σωματίδια του αίματος, τα οποία συγκολλώνται κατά την πήξη του αίματος. Τα αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα εμποδίζουν αυτή τη συσσώρευση σε ορισμένους τύπους αιμοφόρων αγγείων (που ονομάζονται αρτηρίες) και έτσι μειώνουν τις πιθανότητες σχηματισμού θρόμβων (διαδικασία που ονομάζεται αθηροθρόμβωση).

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva λαμβάνεται από ενήλικες για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων στις σκληρυμένες αρτηρίες, οι οποίοι μπορεί να οδηγήσουν σε αθηροθρομβωτικά συμβάματα (όπως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακό επεισόδιο ή θάνατο).

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva σας έχει συνταγογραφηθεί στη θέση δύο ξεχωριστών φαρμάκων, της κλοπιδογρέλης και του ΑΣΟ, για να βοηθήσει στην αποφυγή σχηματισμού θρόμβων επειδή έχετε ιστορικό σοβαρού πόνου στο στήθος γνωστού ως «ασταθή στηθάγχη» ή καρδιακό επεισόδιο (έμφραγμα του μυοκαρδίου). Για τη θεραπεία αυτής της πάθησης ο γιατρός σας πιθανώς να έχει τοποθετήσει ενδοπρόθεση (stent) στην φραγμένη ή στενωμένη αρτηρία για να αποκαταστήσει την αποτελεσματική ροή του αίματος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Μην πάρετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva:

- Σε περίπτωση αλλεργίας στην κλοπιδογρέλη, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Εάν έχετε αλλεργία σε άλλα προϊόντα που ονομάζονται μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, τα οποία συνήθως χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση επώδυνων ή/και φλεγμονωδών παθήσεων των μυών ή των αρθρώσεων.

- Εάν έχετε μία ιατρική πάθηση που περιλαμβάνει τον συνδυασμό άσθματος, ρινικής καταρροής (συνάχι) και πολυπόδων (ένας τύπος μορφώματος στη μύτη σας).
- Εάν έχετε μία ιατρική πάθηση που προκαλεί ενεργή αιμορραγία όπως έλκος στομάχου ή εγκεφαλική αιμορραγία.
- Εάν πάσχετε από σοβαρή ηπατική νόσο.
- Εάν πάσχετε από σοβαρή νεφρική νόσο.
- Εάν διανύετε το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Αν οποιαδήποτε από τις πιο κάτω αναφερόμενες καταστάσεις ισχύει για σας, θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva:

- εάν υπάρχει κίνδυνος αιμορραγίας όπως:
 - πάθηση που σας θέτει σε κίνδυνο εσωτερικής αιμορραγίας (π.χ. έλκος στομάχου)
 - αιματολογική διαταραχή εξαιτίας της οποίας έχετε προδιάθεση για εσωτερικές αιμορραγίες (αιμορραγίες στο εσωτερικό οποιωνδήποτε ιστών, οργάνων ή αρθρώσεων του σώματός σας).
 - πρόσφατος σοβαρός τραυματισμός.
 - πρόσφατη χειρουργική επέμβαση (συμπεριλαμβανομένων και των οδοντιατρικών επεμβάσεων).
 - προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση (συμπεριλαμβανομένων και των οδοντιατρικών επεμβάσεων) μέσα στις επόμενες επτά ημέρες.
- εάν είχε σχηματιστεί θρόμβος σε κάποια αρτηρία του εγκεφάλου σας (ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), το οποίο συνέβη κατά τη διάρκεια των τελευταίων επτά ημερών.
- εάν πάσχετε από νόσο των νεφρών ή του ήπατος.
- εάν έχετε ιστορικό άσθματος ή αλλεργικών αντιδράσεων περιλαμβανομένης της αλλεργίας σε οποιοδήποτε φάρμακο που χρησιμοποιείτε για να αντιμετωπίσετε την ασθένειά σας.
- εάν πάσχετε από ουρική αρθρίτιδα.

Ενόςω παίρνετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva:

- Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας
 - εάν έχει προγραμματιστεί κάποια χειρουργική επέμβαση (συμπεριλαμβανομένης της οδοντιατρικής επέμβασης).
 - εάν έχετε στομαχικό ή κοιλιακό πόνο ή αιμορραγία στο στομάχι ή τα έντερα (ερυθρά ή μαύρα κόπρανα).
- Θα πρέπει επίσης να **ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως** εάν παρουσιάσετε μία ιατρική κατάσταση (επίσης γνωστή ως Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα ή TTP) που περιλαμβάνει πυρετό και μώλωπες κάτω από το δέρμα που μπορεί να εμφανιστούν ως ερυθρές κηλίδες, με ή χωρίς ανεξήγητη κόπωση, σύγχυση, κίτρινη απόχρωση του δέρματος ή των ματιών (ίκτερος) (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).
- Εάν κοπείτε ή τραυματιστείτε, ίσως χρειαστεί περισσότερος από το συνηθισμένο χρόνος για να σταματήσει η αιμορραγία. Αυτό σχετίζεται με τον τρόπο δράσης του φαρμάκου αφού εμποδίζει τη δυνατότητα δημιουργίας θρόμβου. Για μικρής σημασίας κοψίματα και τραυματισμούς, π.χ. εάν κοπείτε, κατά το ξύρισμα, συνήθως δεν υπάρχει πρόβλημα. Παρόλα αυτά, εάν ανησυχείτε λόγω της αιμορραγίας σας, θα πρέπει να **επικοινωνήσετε με το γιατρό σας αμέσως** (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).
- Ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει εξετάσεις αίματος.

Παιδιά και έφηβοι

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Υπάρχει μία πιθανή συσχέτιση μεταξύ του ακετυλοσαλικυλικού οξέος (ΑΣΟ) και του Συνδρόμου Reye όταν τα προϊόντα που περιέχουν ΑΣΟ χορηγούνται σε παιδιά ή εφήβους με μία ιογενή λοίμωξη. Το Σύνδρομο Reye είναι μία πολύ σπάνια νόσος, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος.

Άλλα φάρμακα και Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή. Κάποια άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τη χρήση του Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ή αντίστροφα.

Ειδικότερα, θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε

- αντιπηκτικά από του στόματος, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της πηκτικότητας του αίματος,
- ΑΣΟ ή κάποιο άλλο μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο, που χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία επώδυνων και/ή φλεγμονωδών καταστάσεων των μυών ή των αρθρώσεων,
- ηπαρίνη ή οποιοδήποτε άλλο ενέσιμο φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση της πηκτικότητας του αίματος,
- ομεπραζόλη, εσομεπραζόλη ή σιμετιδίνη, φάρμακα για την αντιμετώπιση στομαχικών ενοχλήσεων,
- μεθοτρεξάτη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία σοβαρής αρθροπάθειας (ρευματοειδής αρθρίτιδα) ή δερματικής νόσου (ψωρίαση),
- προβενεσίδη, βενζοβρομαρόνη ή σουλφινυραζόνη, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας,
- φλουκοναζόλη, βορικοναζόλη, σιπροφλοξασίνη, ή χλωραμφαινικόλη, φάρμακα για τη θεραπεία βακτηριακών και μυκητιασικών λοιμώξεων,
- φλουοξετίνη, φλουβοξαμίνη ή μοκλοβεμίδα, φάρμακα για τη θεραπεία της κατάθλιψης,
- καρβαμαζεπίνη ή οξκαρβαζεπίνη, φάρμακα για τη θεραπεία κάποιων μορφών επιληψίας,
- τικλοπιδίνη, ένας άλλος αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας.

Θα **πρέπει να σταματήσετε** κάθε άλλη θεραπεία κλοπιδογρέλης ενόσω λαμβάνετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva.

Μία περιστασιακή χρήση ΑΣΟ (όχι περισσότερο από 1000 mg σε διάστημα 24 ωρών) δεν θα πρέπει, γενικά, να προκαλέσει κάποιο πρόβλημα, ενώ σε άλλες περιπτώσεις, παρατεταμένη χρήση ΑΣΟ θα πρέπει να συζητηθεί με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Κύηση και θηλασμός

ΜΗ χρησιμοποιείτε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης.

Είναι προτιμότερο να μη λαμβάνετε αυτό το προϊόν κατά τη διάρκεια του πρώτου και του δεύτερου τριμήνου της εγκυμοσύνης.

Αν είστε έγκυος ή υποψιάζεστε ότι είστε έγκυος, θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν λάβετε Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva. Αν μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva, **συμβουλευθείτε το γιατρό σας αμέσως**, καθώς δεν συνιστάται η λήψη Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Δεν πρέπει να θηλάζετε όσο χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

Εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε, μιλήστε με το γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva δεν θα πρέπει να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανές.

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva περιέχει λακτόζη

Εάν έχετε ενημερωθεί από το γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα (π.χ. λακτόζη), επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν να πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva την ημέρα, το οποίο πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα με ένα ποτήρι νερό, με ή χωρίς τροφή.

Θα πρέπει να παίρνετε το φάρμακό σας την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Ανάλογα με την κατάσταση σας, ο γιατρός σας θα καθορίσει το χρονικό διάστημα για το οποίο θα πρέπει να παίρνετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva. Εάν είχατε κάποιο καρδιακό επεισόδιο, θα πρέπει να σας συνταγογραφηθεί τουλάχιστον για τέσσερις εβδομάδες. Σε κάθε περίπτωση, θα πρέπει να το παίρνετε για όσο διάστημα ο γιατρός σας συνεχίζει να σας το συνταγογραφεί.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva από την κανονική
Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή την πλησιέστερη νοσοκομειακή υπηρεσία έκτακτων περιστατικών αμέσως λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Αν ξεχάσετε να λάβετε μία δόση Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva και το θυμηθείτε μέσα σε 12 ώρες από τη συνηθισμένη σας ώρα, λάβετε το δισκίο σας αμέσως και κατόπιν λάβετε το επόμενο δισκίο την συνηθισμένη ώρα.

Αν το ξεχάσετε για περισσότερο από 12 ώρες απλώς λάβετε την επόμενη κανονική δόση στη συνηθισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Μην σταματάτε την αγωγή παρά μόνο εάν σας το πει ο γιατρός σας. Επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν το σταματήσετε.

Εάν ο γιατρός σας είπε να διακόψετε προσωρινά τη θεραπεία, ρωτήστε τον γιατρό σας πότε θα πρέπει να ξαναρχίσετε τη θεραπεία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως αν παρουσιάσετε:

- πυρετό, σημεία λοίμωξης ή υπερβολικής κόπωσης. Αυτά πιθανώς να εμφανιστούν λόγω των σπάνιων περιπτώσεων μείωσης κάποιων κυττάρων του αίματος.
- συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων όπως κιτρίνισμα του δέρματος και/ή των ματιών (ίκτερος), ανεξάρτητα από το εάν συνοδεύεται από αιμορραγία, η οποία εμφανίζεται κάτω από το δέρμα ως ερυθρές κηλίδες και/ή σύγχυση (βλ. παράγραφο 2 «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).
- οίδημα στο στόμα ή διαταραχές του δέρματος, όπως εξανθήματα και κνησμός, φλύκταινες του δέρματος. Αυτά πιθανόν είναι σημάδια αλλεργικής αντίδρασης.

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει παρατηρηθεί με το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva είναι η αιμορραγία. Η αιμορραγία πιθανόν να παρουσιαστεί ως αιμορραγία από το στομάχι ή το έντερο, μώλωπες, αιμάτωμα (ασυνήθιστη αιμορραγία ή μώλωπας κάτω από το δέρμα), αιμορραγία από τη μύτη, αίμα στα ούρα. Σε μικρό αριθμό περιπτώσεων έχει αναφερθεί επίσης αιμορραγία στα μάτια, στο εσωτερικό της κεφαλής, στον πνεύμονα ή στις αρθρώσεις.

Εάν παρατηρήσετε παρατεταμένη αιμορραγία όταν παίρνετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Tena

Εάν κοπείτε ή τραυματιστείτε, ίσως χρειαστεί περισσότερος από το συνηθισμένο χρόνος για να σταματήσει η αιμορραγία. Αυτό σχετίζεται με τον τρόπο δράσης του φαρμάκου αφού εμποδίζει τη δυνατότητα δημιουργίας θρόμβου. Για μικρής σημασίας κοψίματα και τραυματισμούς, π.χ. εάν κοπείτε, κατά το ξύρισμα, συνήθως δεν υπάρχει πρόβλημα. Παρόλα αυτά, εάν ανησυχείτε λόγω της αιμορραγίας σας, **θα πρέπει να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας αμέσως** (βλ. παράγραφο 2 «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- διάρροια
- κοιλιακός πόνος
- δυσπεψία ή καύσος.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- πονοκέφαλος
- έλκος στομάχου
- έμετος (αδιαθεσία)
- ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας)
- δυσκοιλιότητα
- υπερβολικά πολλά αέρια στο στομάχι ή στο έντερο
- εξανθήματα
- κνησμός
- ζάλη
- αίσθηση «μυρμηγκιάσματος» και μουδιάσματος.

Σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια (ενδέχεται να επηρεάσει έως 1 στα 1000 άτομα):

- ίλιγγος.

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα):

- ίκτερος
- αίσθημα καύσου στο στομάχι και/ή στον οισοφάγο
- σοβαρός κοιλιακός πόνος με ή χωρίς οσφυαλγία
- πυρετός
- δυσκολία στην αναπνοή που μερικές φορές συνοδεύεται από βήχα
- γενικευμένες αλλεργικές αντιδράσεις (για παράδειγμα, γενική αίσθηση ζέστης με ξαφνική γενικευμένη δυσφορία μέχρι λιποθυμίας)
- οίδημα στο στόμα
- φλύκταινες του δέρματος
- αλλεργία του δέρματος
- έλκη του στοματικού βλεννογόνου (στοματίτιδα)
- πτώση της αρτηριακής πίεσης
- σύγχυση
- παραισθήσεις
- πόνος στις αρθρώσεις
- μυϊκός πόνος
- αλλαγές στη γεύση τροφών
- φλεγμονή μικρών αγγείων.

Ανεπιθύμητες ενέργειες με άγνωστη συχνότητα (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- διάτρηση έλκους
- κουνουνίσματα στα αυτιά (εμβοές ότων)

- απώλεια ακοής
- αιφνίδιες απειλητικές για τη ζωή αλλεργικές αντιδράσεις
- νεφρική νόσος
- χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα
- ουρική αρθρίτιδα (μία πάθηση με επώδυνες και οίδηματώδεις αρθρώσεις που προκαλούνται από κρυστάλλους ουρικού οξέος)
- επιδείνωση αλλεργιών σε τρόφιμα.

Επιπλέον, ο γιατρός σας μπορεί να αναγνωρίσει μεταβολές στα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων ή των αναλύσεων ούρων.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στη φιάλη και στην κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

Μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης χρησιμοποιήστε εντός 30 ημερών.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε ορατά σημεία βλάβης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

- Οι δραστικές ουσίες είναι η κλοπιδογρέλη και το ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Κάθε δισκίο περιέχει 75 mg κλοπιδογρέλης (ως όξινη θεική) και 100 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Πυρήνας δισκίου: λακτόζη μονοϋδρική, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη 100 cP, κροσποβιδόνη (τύπος Α), στεατικό οξύ, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, έλαιο φυτικό υδρογονωμένο και νάτριο λαουρυλοθειικό.
 - Επικάλυψη δισκίου: υδρομελλόζη, πολυδεξτρόζη, τιτανίου διοξείδιο (E171), τάλκης, μαλτοδεξτρίνη, τριγλυκερίδια (κεκορεσμένα) μέσης αλύσου, σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), καρμίνιο (E120), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172).

Εμφάνιση του Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι ανοικτό ροζ έως ροζ, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σχήματος καψακίου δισκία. Τα δισκία έχουν μήκος 14,0 mm και πλάτος 6,8 mm.

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva διατίθεται σε κυψέλες σε μεγέθη συσκευασίας των 10, 14, 28, 30, 50, 90 και 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ή σε φιάλες σε μέγεθος συσκευασίας των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας:

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Ολλανδία

Παραγωγοί:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13

4042 Debrecen

Ουγγαρία

TEVA UK Ltd

Brampton Road

Hampden Park

Eastbourne

East Sussex, BN22 9AG

Ηνωμένο Βασίλειο

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Ολλανδία

Teva Czech Industries s.r.o.

Ostravska 29, c.p. 305

74770 Opava-Komárov

Τσεχική Δημοκρατία

Teva Operations Poland Sp. z o.o.

ul. Mogilska 80

31-546 Krakow

Πολωνία

Merckle GmbH

Ludwig-Merckle-Straße 3

89143 Blaubeuren

Γερμανία

Pliva Croatia Ltd

Prilaz baruna Filipovica 25

10 000 Zagreb

Κροατία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Slovenija

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

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.

Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā

Tel: +371 67 323 666

United Kingdom

Teva UK Limited

Tel: +44 1977 628 500

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <MM/EEEE>.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ