

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg κλοπιδογρέλης (ως όξινη θειική) και 75 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος (ΑΣΟ).

Εκδοχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 7 mg λακτόζης και 3,3 mg υδρογονωμένου κικελαίου.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg κλοπιδογρέλης (ως όξινη θειική) και 100 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος (ΑΣΟ).

Εκδοχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 8 mg λακτόζης και 3,3 mg υδρογονωμένου κικελαίου.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κίτρινο, ωοειδές, ελαφρώς αμφίκυρτο και φέρει χαραγμένη την ένδειξη «C75» στη μία πλευρά και την ένδειξη «A75» στην άλλη πλευρά.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ανοιχτό ροζ, ωοειδές, ελαφρώς αμφίκυρτο και φέρει χαραγμένη την ένδειξη «C75» στη μία πλευρά και την ένδειξη «A100» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva πρέπει να δίνεται ως εφάπαξ ημερήσια δόση 75 mg/75 mg.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva πρέπει να δίνεται ως εφάπαξ ημερήσια δόση 75 mg/100 mg.

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva σταθερός συνδυασμός, χρησιμοποιείται μετά την έναρξη της θεραπείας με κλοπιδογρέλη και ΑΣΟ σε ξεχωριστή χορήγηση, και αντικαθιστά τα επιμέρους προϊόντα κλοπιδογρέλης και ΑΣΟ.

- 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva διακοπεί, οι ασθενείς μπορεί να αποκομίσουν οφέλη από τη συνέχιση ενός αντιαιμοπεταλιακού 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva διακοπεί, οι ασθενείς μπορεί να αποκομίσουν οφέλη από τη συνέχιση ενός αντιαιμοπεταλιακού 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 του Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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, το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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, το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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 Zentiva αντενδείκνυται σε περίπτωση:

- Υπερευαισθησίας στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται 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 (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min).
- 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 αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας, το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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), των θρομβολυτικών, ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με κίνδυνο αιμορραγίας όπως η πεντοξιφυλλίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για κάθε σημείο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένης της λανθάνουσας αιμορραγίας, ειδικά κατά τις πρώτες εβδομάδες της αγωγής και/ή μετά από επεμβατικές καρδιολογικές διαδικασίες ή χειρουργική επέμβαση. Η ταυτόχρονη χορήγηση του Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva, 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 αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα και να διερευνηθεί το ενδεχόμενο χρήσης μονού αιμοπεταλιακού παράγοντα. Εάν οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν προσωρινά την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, η χορήγηση του Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva θα πρέπει να διακοπεί 7 ημέρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση.

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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 η κλοπιδογρέλη 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).

Υποστρώματα του CYP2C8

Προσοχή χρειάζεται σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά ταυτόχρονα με κλοπιδογρέλη και φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα του CYP2C8 (βλ. παράγραφο 4.5).

Διασταυρούμενες αντιδράσεις μεταξύ θειενοπυριδινών

Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται για ιστορικό υπερευαισθησίας σε θειενοπυριδίνες (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.
- Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν πρέπει να χορηγείται υπό στενή ιατρική παρακολούθηση σε ασθενείς με ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD) λόγω κινδύνου αιμόλυσης (βλ. παράγραφο 4.8).
- Το αλκοόλ ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο κάκωσης γαστρεντερικού σωλήνα όταν λαμβάνεται μαζί με το ΑΣΟ. Επομένως, το αλκοόλ πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ΑΣΟ (βλ. παράγραφο 4.5).

Γαστρεντερικό (ΓΕ)

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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. Ήπια συμπτώματα από το 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 από το ΓΕ, 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)

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα νικορανδίλη και ΜΣΑΦ περιλαμβανομένων του ακετυλοσαλικυλικού οξέος και της ακετυλοσαλικυλικής λυσίνης, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών όπως εξέλκωση, διάτρηση και αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (βλ. παράγραφο 4.5).

Έκδοχα

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει επίσης υδρογονωμένο κικέλαιο, το οποίο μπορεί να προκαλέσει στομαχικές διαταραχές και διάρροια.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με κίνδυνο αιμορραγίας

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας λόγω της δυνητικής αθροιστικής δράσης. Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που σχετίζονται με κίνδυνο αιμορραγίας πρέπει να λαμβάνονται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιπηκτικά από το στόμα

Η συγχρόνηση Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva και αντιπηκτικών από το στόμα 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 συγχρόνηση κλοπιδογρέλης με βαρφαρίνη αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας λόγω ανεξάρτητων λειτουργιών της αιμόστασης.

Αναστολείς των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva και της ηπαρίνης είναι πιθανή, με αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας. Συνεπώς, η συγχορήγησή 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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).

Μεταμιζόλη

Η μεταμιζόλη ενδέχεται να μειώσει την επίδραση του ΑΣΟ στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων όταν λαμβάνεται ταυτόχρονα. Επομένως, ο συνδυασμός αυτός πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν χαμηλή δόση ΑΣΟ για καρδιοπροστασία.

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 είναι ισχυροί ή μέτριοι αναστολείς του CYP2C19 περιλαμβάνουν, για παράδειγμα, την ομεπραζόλη και την εσομεπραζόλη, τη φλουβοξαμίνη, τη φλουοξετίνη, τη

μοκλοβεμίδη, τη βορικοναζόλη, τη φλουκοναζόλη, την τικλοπιδίνη, την καρβαμαζεπίνη και την εφαιβιρένζη.

Αναστολείς της Αντλίας Πρωτονίων (ΑΑΠ)

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 μειώθηκε 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 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.

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα του CYP2C8: Η κλοπιδογρέλη έχει δείξει ότι αυξάνει την έκθεση στη ρεπαγλινίδη σε υγιείς εθελοντές. Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι η αύξηση της έκθεσης στη ρεπαγλινίδη είναι λόγω της αναστολής του CYP2C8 από το γλυκουρονικό μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης. Εξαιτίας του κινδύνου αυξημένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα, η ταυτόχρονη χορήγηση κλοπιδογρέλης και φαρμάκων που εκκαθαρίζονται κυρίως μέσω μεταβολισμού από το CYP2C8 (π.χ., ρεπαγλινίδη, πακλιταξέλη) πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva, καθώς αυτό μπορεί

να αναστείλει τη νεφρική κάθαρση της μεθοτρεξάτης, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε τοξικότητα του μυελού των οστών.

Τενοφοβίρη

Ταυτόχρονη χορήγηση φουμαρικής τενοφοβίρης δισοπροξίλης και ΜΣΑΦ ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας.

Βαλπροϊκό οξύ

Η ταυτόχρονη χορήγηση σαλικυλικών και βαλπροϊκού οξέος ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη σύνδεση του βαλπροϊκού οξέος στις πρωτεΐνες και αναστολή του μεταβολισμού του βαλπροϊκού οξέος με αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα του ολικού και του ελεύθερου βαλπροϊκού οξέος στον ορό.

Εμβόλιο ανεμοβλογιάς

Συνιστάται να μη δίνονται σαλικυλικά στους ασθενείς για ένα διάστημα 6 εβδομάδων μετά από τη λήψη του εμβολίου της ανεμοβλογιάς. Περιστατικά συνδρόμου Reye έχουν εμφανιστεί μετά τη χρήση των σαλικυλικών κατά τη διάρκεια λοιμώξεων ανεμοβλογιάς (βλ. παράγραφο 4.4).

Ακεταζολαμίδη

Συνιστάται προσοχή όταν συγχωρηγούνται σαλικυλικά με ακεταζολαμίδη, αφού υπάρχει αυξημένος κίνδυνος μεταβολικής οξέωσης.

Νικορανδίλη

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα νικορανδίλη και ΜΣΑΦ περιλαμβανομένων του ακετυλοσαλικυλικού οξέος και της ακετυλοσαλικυλικής λυσίνης, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών όπως εξέλκωση, διάτρηση και αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (βλ. παράγραφο 4.4).

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), φαινοτοΐνη, β-αναστολείς, διουρητικά και από του στόματος υπογλυκαιμικοί παράγοντες.

Αλκοόλ

Το αλκοόλ ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο της κάκωσης του γαστρεντερικού σωλήνα όταν λαμβάνεται με ΑΣΟ. Επομένως, το αλκοόλ πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ασθενείς που λαμβάνουν ΑΣΟ (βλ. παράγραφο 4.4).

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 συγχωρηγούμενων 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 IIb/IIIa, 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva με κάποια φαρμακευτικά προϊόντα που συνήθως χορηγούνται σε ασθενείς με αθηροθρομβωτική νόσο.

Όπως και με άλλους από του στόματος αναστολείς P2Y₁₂, η συγχωρήγηση αγωνιστών οπιοειδών έχει τη δυνατότητα να καθυστερήσει και να μειώσει την απορρόφηση της κλοπιδογρέλης πιθανώς λόγω

της βραδείας γαστρικής κένωσης. Η κλινική σημασία δεν είναι γνωστή. Εξετάστε τη χρήση ενός παρεντερικού αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που απαιτούν συγχρόνηση μορφίνης ή άλλων αγωνιστών οπιοειδών.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με την έκθεση στο Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva κατά την εγκυμοσύνη. Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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, το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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 24η αμνηορροϊκή εβδομάδα (5ος 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 24η αμνηορροϊκή εβδομάδα (5ος 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα για το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva. Η κλοπιδογρέλη δεν έχει καταδειχτεί σε μελέτες σε ζώα ότι επηρεάζει τη γονιμότητα. Είναι άγνωστο εάν η δόση του ΑΣΟ στο Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva επηρεάζει τη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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 αυθορμήτως.

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 οργανικό σύστημα	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 (TTP) (βλ. παράγραφο 4.4), ανεπάρκεια μυελού των οστών*, απλαστική αναιμία, πανκυτταροπενία, δικυτταροπενία*, ακοκκιοκυτταραιμία, σοβαρή θρομβοπενία, επίκτητη αιμοφιλία Α, κοκκιοκυτταροπενία, αναιμία, αιμολυτική αναιμία σε ασθενείς με ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD)* (βλ. παράγραφο 4.4)
Καρδιακές διαταραχές				Σύνδρομο Kounis (αγγειοσπαστική αλλεργική στηθάγχη/αλλεργικό έμφραγμα του μυοκαρδίου) στο πλαίσιο αντίδρασης υπερευαισθησίας λόγω του ακετυλοσαλικυλικού οξέος* ή της κλοπιδογρέλης**

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Αναφυλακτική καταπληξία*, ορονοσία, αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, φαρμακευτική υπερευαισθησία λόγω διασταυρούμενης αντίδρασης ανάμεσα σε θειενοπυριδίνες (όπως τικλοπιδίνη, πρασουγρέλη) (βλ. παράγραφο 4.4)**, αυτοάνοσο σύνδρομο κατά ινσουλίνης, που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή υπογλυκαιμία, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υπότυπο HLA DRA4 (πιο συχνό στον ιαπωνικό πληθυσμό)**, επιδείνωση αλλεργικών συμπτωμάτων αλλεργίας σε τρόφιμα*
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, ειδικά σε ηλικιωμένους), κεφαλαλγία, παραισθησία, ζάλη		Διαταραχές της γεύσης, αγευσία
Οφθαλμικές διαταραχές		Αιμορραγία του οφθαλμού (επιπεφυκότος, ενδοφθάλμια, αμφιβληστροειδούς)		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Τίγγος	Απώλεια ακοής* ή εμβοές*

Αγγειακές διαταραχές	Αιμάτωμα			Σοβαρή αιμορραγία, αιμορραγία από το εγχειρητικό τραύμα, αγγειίτιδα (περιλαμβανομένης της πορφύρας Henoch-Schönlein*), 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, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία	Γαστρικό έλκος και δωδεκαδακτυλικό έλκος, γαστρίτιδα, έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός	Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία	Γαστρεντερική και οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία με θανατηφόρο έκβαση, παγκρεατίτιδα. Διαταραχές του ανώτερου γαστρεντερικού (οισοφαγίτιδα, εξέλκωση του οισοφάγου, διάτρηση, διαβρωτική γαστρίτιδα, διαβρωτική δωδεκαδακτυλίτιδα· γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος/ διάτρηση)*· διαταραχές του κατώτερου γαστρεντερικού [έλκη του λεπτού (νήστιδα και ειλεός) και του παχέος (κόλον και ορθό) εντέρου, κολίτιδα και εντερική διάτρηση]*· συμπτώματα από το ανώτερο 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 ασθενείς με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα ή ιστορικό σοβαρών συμβαμμάτων από το
-------------------------------	--	--	------------------------------	--

				ΓΕ*. Κολίτιδα (περιλαμβανομένης της ελκώδους ή της λεμφοκυτταρικής κολίτιδας), στοματίτιδα, οξεία παγκρεατίτιδα στο πλαίσιο αντίδρασης υπερευαισθησίας λόγω του ακετυλοσαλικυλικού οξέος*
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				Οξεία ηπατική ανεπάρκεια, ηπατική βλάβη, κυρίως ηπατοκυτταρική*, ηπατίτιδα, αύξηση των ηπατικών ενζύμων*, μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, χρόνια ηπατίτιδα*
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, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (ΟΓΕΦ)), αγγειοοίδημα, σύνδρομο φαρμακοεπαγόμενης υπερευαισθησίας, φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), ερυθριματώδες ή αποφολιδωτικό εξάνθημα, κνίδωση, έκζεμα, ομαλός λειχήνας, τοπικό εξάνθημα υποτροπιάζον*
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Γυναικομαστία	

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				Μυοσκελετική αιμορραγία (αίμαρθρο), αρθρίτιδα, αρθραλγία, μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Αιματουρία		Νεφρική ανεπάρκεια*, οξεία νεφρική δυσλειτουργία (ειδικά σε ασθενείς με υφιστάμενη νεφρική δυσλειτουργία, ανεπαρκής καρδιακή αντιρρόπηση, νεφριτικό σύνδρομο ή συγχωρηγούμενη θεραπεία με διουρητικά)*, σπειραματονεφρίτιδα, αυξημένη κρεατινίνη αίματος
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αιμορραγία στη θέση παρακέντησης			Πυρετός, οίδημα*
Παρακλινικές εξετάσεις		Παρατεταμένος χρόνος ροής, μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων		

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

** Πληροφορίες που σχετίζονται με την κλοπιδογρέλη με «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 υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

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, εμβοές, 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 (προσοροφητικό μέσο) και θεϊκό 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.

Η υπερδοσολογία με το σταθερό συνδυασμό ΑΣΟ/κλοπιδογρέλη ενδέχεται να συνδέεται με αυξημένη αιμορραγία και επακόλουθες της αιμορραγίας επιπλοκές λόγω της φαρμακολογικής δράσης της κλοπιδογρέλης και του ΑΣΟ.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικοί παράγοντες, 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 παραγάγει 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 τη 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 ακετυλοσαλικυλικού οξέος 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=0,0009) 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 διαυλικής 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 (ΜΙ), 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 ανάρταση 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 ανάρτασης 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-αναστολές, 54,7% αναστολές 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.

Αποκλιμάκωση των παραγόντων αναστολής της P2Y₁₂ στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Η μετάβαση από έναν ισχυρότερο αναστολέα του υποδοχέα P2Y₁₂ στην κλοπιδογρέλη σε συνδυασμό με την ασπιρίνη μετά την οξεία φάση στεφανιαίου συνδρόμου, έχει αξιολογηθεί σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες που επιχορηγούνται από τον ερευνητή (ISS) - TOPIC και TROPICAL ACS - με δεδομένα κλινικών αποτελεσμάτων.

Το κλινικό όφελος που προκύπτει από τους πιο ισχυρούς αναστολείς P2Y₁₂, τικαγρελόρη και πρασουγρέλη, στις βασικές μελέτες τους, σχετίζεται με σημαντική μείωση των υποτροπιάζοντων ισχαιμικών επεισοδίων (συμπεριλαμβανομένης της οξείας και υποξείας θρόμβωσης του stent, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και της επείγουσας επαναγγείωσης). Αν και το ισχαιμικό όφελος ήταν σταθερό καθ' όλη τη διάρκεια του πρώτου έτους, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση στην ισχαιμική υποτροπή μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο κατά τις αρχικές ημέρες μετά την έναρξη της αγωγής. Αντίθετα, οι *post-hoc* αναλύσεις κατέδειξαν στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στον κίνδυνο αιμορραγίας με τους ισχυρότερους αναστολείς P2Y₁₂, οι οποίοι εμφανίζονται κυρίως κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης, μετά τον πρώτο μήνα από το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Η TOPIC και η TROPICAL ACS σχεδιάστηκαν για να μελετήσουν την άμβλυνση των αιμορραγικών συμβαμάτων διατηρώντας παράλληλα την αποτελεσματικότητα.

TOPIC (Χρόνος αναστολής των αιμοπεταλίων μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο)

Αυτή η τυχαιοποιημένη, ανοικτή δοκιμή περιελάμβανε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο οι οποίοι έχρηζαν διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης (PCI). Ασθενείς που λαμβάνουν ασπιρίνη και έναν ισχυρότερο αναστολέα P2Y₁₂ και χωρίς ανεπιθύμητο σύμβαμα, σε ένα μήνα μετέβησαν σε σταθερή δόση ασπιρίνης συν κλοπιδογρέλη (αποκλιμάκωση σε διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (DAPT)) ή συνέχισαν τη φαρμακευτική τους αγωγή (αμετάβλητη DAPT).

Συνολικά, 645 από τους 646 ασθενείς με STEMI ή NSTEMI ή ασταθή στηθάγχη αναλύθηκαν (αποκλιμάκωση DAPT (n = 322), αμετάβλητη DAPT (n = 323)). Η παρακολούθηση σε ένα χρόνο πραγματοποιήθηκε για 316 ασθενείς (98,1%) στην ομάδα αποκλιμάκωσης DAPT και 318 ασθενών (98,5%) στην αμετάβλητη ομάδα DAPT. Η διάμεση παρακολούθηση και για τις δύο ομάδες ήταν 359 ημέρες. Τα χαρακτηριστικά της μελετώμενης κοόρτης ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες.

Το κύριο αποτέλεσμα, η εμφάνιση συνδρόμου καρδιαγγειακού θανάτου, εγκεφαλικού επεισοδίου, επείγουσας επαναγγείωσης και BARC (Bleeding Academic Research Consortium) αιμορραγίας ≥ 2 στο 1 χρόνο μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο έλαβε χώρα σε 43 ασθενείς (13,4%) της ομάδας αποκλιμάκωσης DAPT και σε 85 ασθενείς (26,3%) της αμετάβλητης ομάδας DAPT ($p < 0,01$). Αυτή η στατιστικά σημαντική διαφορά οφειλόταν κυρίως σε λιγότερα περιστατικά αιμορραγίας, χωρίς διαφορά στα ισχαιμικά καταληκτικά σημεία ($p = 0,36$), ενώ η BARC ≥ 2 αιμορραγία παρατηρήθηκε λιγότερο συχνά στην ομάδα αποκλιμάκωσης DAPT (4,0%) έναντι 14,9% στην αμετάβλητη ομάδα DAPT ($p < 0,01$). Τα συμβάματα αιμορραγίας που ορίστηκαν ως όλα τα BARC εμφανίστηκαν σε 30 ασθενείς (9,3%) στην ομάδα αποκλιμάκωσης DAPT και σε 76 ασθενείς (23,5%) στην αμετάβλητη ομάδα DAPT ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS (Δοκιμασία Απάντησης στην Αναστολή των Αιμοπεταλίων στην Χρόνια Αντιαιμοπεταλιακή Θεραπεία για Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομα)

Αυτή η τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη περιελάμβανε 2.610 ασθενείς με θετικό βιο-δείκτη για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο μετά από επιτυχή διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πρασουγρέλη 5 ή 10 mg / d (ημέρες 0-14) (n = 1306) ή πρασουγρέλη 5 ή 10 mg / d (ημέρες 0-7) και στη συνέχεια αποκλιμακώθηκαν σε κλοπιδογρέλη 75 mg / d Ημέρες 8-14) (n = 1304), σε συνδυασμό με ASA (< 100 mg / ημέρα). Την ημέρα 14, διεξήχθη δοκιμή αιμοπεταλιακής λειτουργίας (PFT). Οι ασθενείς με μόνο πρασουγρέλη συνέχισαν με πρασουγρέλη για 11,5 μήνες.

Οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε αποκλιμάκωση υποβλήθηκαν σε έλεγχο υψηλής αντιδραστικότητας αιμοπεταλίων (HPR). Εάν η τιμή $HPR \geq 46$ μονάδες, οι ασθενείς μετέβαιναν πίσω στην πρασουγρέλη 5 ή 10 mg / d για 11,5 μήνες· εάν οι τιμές $HPR < 46$ μονάδες, οι ασθενείς

συνέχιζαν τη λήψη κλοπιδογρέλης 75 mg / d για 11,5 μήνες. Ως εκ τούτου, η ομάδα αποκλιμάκωσης υπο καθοδήγηση, είχε ασθενείς είτε σε πρασουγρέλη (40%) είτε σε κλοπιδογρέλη (60%). Όλοι οι ασθενείς συνέχισαν με ασπιρίνη και παρακολούθηθηκαν για ένα χρόνο.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (η συνδυασμένη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου και κλίμακας αιμορραγίας BARC ≥ 2 στους 12 μήνες) επετεύχθη αποδεικνύοντας μη κατωτερότητα. Ενενήντα πέντε ασθενείς (7%) στην ομάδα αποκλιμάκωσης υπό καθοδήγηση και 118 ασθενείς (9%) στην ομάδα ελέγχου (p non-inferiority = 0,0004) είχαν ένα σύμβαμα. Η υπο καθοδήγηση αποκλιμάκωση, δεν οδήγησε σε αυξημένο συνδυασμένο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικών συμβαμάτων (2,5% στην ομάδα αποκλιμάκωσης έναντι 3,2% στην ομάδα ελέγχου, (p non-inferiority = 0,0115), ούτε στο βασικό δευτερεύον τελικό σημείο της αιμορραγίας του BARC ≥ 2 ((5%) στην ομάδα αποκλιμάκωσης έναντι 6% στην ομάδα ελέγχου (p = 0,23)). Η αθροιστική επίπτωση όλων των αιμορραγικών επεισοδίων (κατηγορία BARC 1 έως 5) ήταν 9% (114 συμβάματα) στην ομάδα αποκλιμάκωσης υπο καθοδήγηση έναντι 11% (137 συμβάματα) στην ομάδα ελέγχου (p = 0,14).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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 (ανεργός) 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 συγκεντρώσεων.

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 ανεργό παράγωγο του καρβοξυλικού οξέος (85% των κυκλοφορούντων μεταβολιτών) και μία με τη μεσολάβηση πολλαπλών κυτοχρωμάτων P450. Η κλοπιδογρέλη μεταβολίζεται αρχικά στον ενδιάμεσο μεταβολίτη 2-oxo-clopidogrel. Επακόλουθος μεταβολισμός του ενδιάμεσου μεταβολίτη 2-oxo-clopidogrel έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία του δραστικού μεταβολίτη, ένα παράγωγο θειόλης. Ο δραστικός μεταβολίτης δημιουργείται κυρίως από το CYP2C19 με τη συμβολή από διάφορα άλλα ένζυμα CYP, περιλαμβανομένων των CYP1A2, CYP2B6 και CYP3A4. Ο ανεργός μεταβολίτης θειόλη, 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.

Αποβολή

Στον άνθρωπο, μετά από μία από του στόματος δόση κλοπιδογρέλης σεσημασμένης με ^{14}C , 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-clopidogrel. Η φαρμακοκινητική και οι αντιαιμοπεταλιακές επιδράσεις του δραστικού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης, όπως υπολογίζονται *ex vivo* σε μετρήσεις συσσώρευσης αιμοπεταλίων, διαφέρουν ανάλογα 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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 Αποβολή

Το ΑΣΟ στο Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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 σαλικυλουρικό οξύ, ένα φαινολικό γλυκουρονίδιο, ένα ακυλικό γλυκουρονίδιο και διάφορους ελάσσονες μεταβολίτες. Το σαλικυλικό οξύ στο Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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 σαλικυλουρικό 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

Μαννιτόλη (E421)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης

Αμυλο αραβοσίτου

Κικέλαιο υδρογονωμένο

Στεατικό οξύ

Ανυδρο κolloειδές πυρίτιο

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

Επικάλυψη

Λακτόζη μονοϋδρική

Υπρομελλόζη (E464)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Τριακετίνη (E1518)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

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

Επικάλυψη

Λακτόζη μονοϋδρική

Υπρομελλόζη (E464)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Τριακετίνη (E1518)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E 172)

Παράγοντας στίλβωσης
Κηρός καρναούβης

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κυψέλες από αλουμίνιο, σε κουτιά από χαρτόνι που περιέχουν 14, 28, 30 και 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κυψέλες από αλουμίνιο, σε κουτιά από χαρτόνι που περιέχουν 14, 28 και 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Συσκευασίες διάτρητων κυψελών, μονάδων δόσης από αλουμίνιο σε κουτιά από χαρτόνι που περιέχουν 30x1, 50x1, 90x1 και 100x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο.

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

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/623/001 – Κουτιά των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από αλουμίνιο
EU/1/10/623/002 – Κουτιά των 28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από αλουμίνιο

EU/1/10/623/003 – Κουτιά των 30x1 επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου σε κυψέλες από αλουμίνιο
EU/1/10/623/004 – Κουτιά των 50x1 επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου σε κυψέλες από αλουμίνιο
EU/1/10/623/005 – Κουτιά των 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από αλουμίνιο
EU/1/10/623/006 – Κουτιά των 90x1 επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου σε κυψέλες από αλουμίνιο
EU/1/10/623/007 – Κουτιά των 100x1 επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου σε κυψέλες από αλουμίνιο
EU/1/10/623/015 – Κουτιά των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από αλουμίνιο

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

EU/1/10/623/008 – Κουτιά των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από αλουμίνιο
EU/1/10/623/009 – Κουτιά των 28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από αλουμίνιο
EU/1/10/623/010 – Κουτιά των 30x1 επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου σε κυψέλες από αλουμίνιο
EU/1/10/623/0011 – Κουτιά των 50x1 επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου σε κυψέλες από αλουμίνιο
EU/1/10/623/0012 – Κουτιά των 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από αλουμίνιο
EU/1/10/623/0013 – Κουτιά των 90x1 επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου σε κυψέλες από αλουμίνιο
EU/1/10/623/0014 – Κουτιά των 100x1 επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου σε κυψέλες από αλουμίνιο

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Μαρτίου 2010

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Μαρτίου 2015

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/>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Η 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 ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Sanofi Winthrop Industrie
1 Rue de la Vierge
Ambarès et Lagrave
F-33565 Carbon Blanc cedex
Γαλλία

B. ΟΡΟΙ Η 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)**

Δεν εφαρμόζεται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
clopidogrel/acetylsalicylic acid

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει: 75 mg κλοπιδογρέλης (ως όξινη θειική) και 75 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει: λακτόζη και κικέλαιο υδρογονωμένο.
Βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30x1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
50x1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90x1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
100x1 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. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

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

Ανατρέξτε στις κατά τόπους ισχύουσες διατάξεις για την απόρριψη.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/623/001 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/623/002 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/623/003 30x1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
EU/1/10/623/004 50x1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
EU/1/10/623/005 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/623/006 90x1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
EU/1/10/623/007 100x1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
EU/1/10/623/015 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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 Zentiva 75 mg/75 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ / 14, 28 και 84 δισκία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg δισκίο
clopidogrel/acetylsalicylic acid

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

sanofi-aventis groupe

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σάβ.
Κυρ.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ / 30, 30x1, 50x1, 90x1 και 100x1 δισκία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg δισκία
clopidogrel/acetylsalicylic acid

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

sanofi-aventis groupe

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
clopidogrel/acetylsalicylic acid

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει: 75 mg κλοπιδογρέλης (ως όξινη θειική) και 100 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει: λακτόζη και κικέλαιο υδρογονωμένο.
Βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30x1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
50x1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90x1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
100x1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

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

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

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

Ανατρέξτε στις κατά τόπους ισχύουσες διατάξεις για την απόρριψη.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/623/008 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/623/009 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/623/010 30x1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
EU/1/10/623/011 50x1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
EU/1/10/623/012 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/623/013 90x1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
EU/1/10/623/014 100x1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

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 Zentiva 75 mg/100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ / 14, 28 και 84 δισκία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg δισκία
clopidogrel/acetylsalicylic acid

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

sanofi-aventis groupe

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σάβ.
Κυρ.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ / 30x1, 50x1, 90x1 και 100x1 δισκία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg δισκίο
clopidogrel/acetylsalicylic acid

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

sanofi-aventis groupe

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

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

κλοπιδογρέλη /ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν 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 συμπτώματα 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 Zentiva και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva
3. Πώς να πάρετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

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

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva 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 πάρετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva

Μην πάρετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva

- 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 απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva:

- 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.
- εάν πίνετε αλκοόλ, λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας ή κάκωσης του γαστρεντερικού σωλήνα.
- Εάν έχετε μια ασθένεια γνωστή ως ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD) λόγω του κινδύνου μιας ιδιαίτερης μορφής αναιμίας (χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων).

Ενόςω παίρνετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva:

- 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 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).
- 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 Zentiva 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 Zentiva

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κάποια άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τη χρήση του Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva ή αντίστροφα.

Ειδικότερα, θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε

- φάρμακα που ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας όπως:
 - 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,
 - τικλοπιδίνη, ένας άλλος αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας,
 - έναν εκλεκτικό αναστολέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης (περιλαμβανομένων αλλά μη περιοριζόμενων στη φλουοξετίνη ή τη φλουβοξαμίνη), φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως για να αντιμετωπίσουν θεραπευτικά την κατάθλιψη,
- ομεπραζόλη ή εσομεπραζόλη, φάρμακα για την αντιμετώπιση στομαχικών ενοχλήσεων,
- μεθοτρεξάτη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία σοβαρής αρθροπάθειας (ρευματοειδής αρθρίτιδα) ή δερματικής νόσου (ψωρίαση),
- ακεταζολαμίδη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του γλαυκώματος (αυξημένη πίεση στον οφθαλμό) ή της επιληψίας ή της αυξημένης ροής ούρων,
- προβενεσίδη, βενζοβρομαρόνη ή σουλφινπυραζόνη, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας,
- φλουκοναζόλη ή βορικοναζόλη, φάρμακα για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων,
- εφαιβιρένζη ή τενοφοβίρη, φάρμακα για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των λοιμώξεων του HIV (ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας),
- βαλπροϊκό οξύ, βαλπροϊκό ή καρβαμαζεπίνη, φάρμακα για τη θεραπευτική αντιμετώπιση κάποιων μορφών επιληψίας,
- εμβόλιο ανεμοβλογιάς, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη της ανεμοβλογιάς ή του έρπητα ζωστήρα, εντός 6 εβδομάδων από τη λήψη του Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva, ή εάν έχετε ενεργή λοίμωξη ανεμοβλογιάς ή έρπητα ζωστήρα (βλ. παράγραφο 2 «Παιδιά και έφηβοι»),
- μοκλοβεμίδη, φάρμακο για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης,
- ρεπαγλινίδη, φάρμακο για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του διαβήτη,
- πακλιταξέλη, φάρμακο για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου,
- νικορανδίλη, φάρμακο για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρδιακού θωρακικού πόνου.
- οπιοειδή: ενώ λαμβάνετε θεραπεία με κλοπιδογρέλη, θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας πριν σας συνταγογραφηθεί οποιαδήποτε θεραπεία με οπιοειδή.

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

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 το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Κόηση και θηλασμός

Μη χρησιμοποιείτε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης.

Είναι προτιμότερο να μη λαμβάνετε αυτό το φάρμακο 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 Zentiva. Αν μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva, συμβουλευθείτε το γιατρό σας αμέσως, καθώς δεν συνιστάται η λήψη Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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 μηχανημάτων

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

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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.

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva περιέχει υδρογονωμένο κικέλαιο

Αυτό ενδέχεται να προκαλέσει στομαχική διαταραχή ή διάρροια.

3. Πώς να πάρετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva

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 Zentiva 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 κατάστασή σας, ο γιατρός σας θα καθορίσει το χρονικό διάστημα για το οποίο θα πρέπει να παίρνετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva. 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 Zentiva από την κανονική

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή την πλησιέστερη νοσοκομειακή υπηρεσία έκτακτων περιστατικών λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva

Αν ξεχάσετε να λάβετε μία δόση Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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.

Για τις συσκευασίες των 14, 28 και 84 δισκίων μπορείτε να ελέγξετε την ημέρα που πήρατε το τελευταίο δισκίο Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva αν κοιτάξετε το ημερολόγιο που είναι τυπωμένο στην κυψέλη.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva

Μη σταματάτε την αγωγή παρά μόνο εάν σας το πει ο γιατρός σας. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν σταματήσετε ή ξαναρχίσετε τη θεραπευτική σας αγωγή.

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 Zentiva 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 (ειδικά σε ηλικιωμένους), στον πνεύμονα ή στις αρθρώσεις.

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

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

κοπέιτε, 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, ναυτία, δυσκοιλιότητα, υπερβολικά πολλά αέρια στο στομάχι ή στο έντερο, εξανθήματα, κνησμός, ζάλη, αίσθηση «μυρμηγκιάσματος» και μούδιασματος.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 1000 άτομα):

Τλιγος, διογκωμένο στήθος στους άνδρες.

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

Ίκτερος (κιτρίνισμα του δέρματος και/ή των ματιών)· αίσθημα καύσου στο στομάχι και/ή στον οισοφάγο (φάρυγγας με 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 ή απώλεια της γεύσης των τροφών, φλεγμονή μικρών αγγείων.

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

Διάτρηση έλκους, κουδουνίσματα στα αυτιά (εμβοές ώτων), απώλεια ακοής, αιφνίδιες απειλητικές για τη ζωή αλλεργικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιλαμβανομένου του πόνου στο θώρακα ή στην κοιλιά, νεφρική νόσος, χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, ουρική αρθρίτιδα (μία πάθηση με επώδυνες και οίδηματώδεις αρθρώσεις που προκαλούνται από κρυστάλλους ουρικού οξέος) και επιδείνωση αλλεργιών σε τρόφιμα, μια ιδιαίτερη μορφή αναιμίας (χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων) (βλ. παράγραφο 2 «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»), πρήξιμο.

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 φυλάσσετε το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva

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 και στην κυψέλη, μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε ορατό σημείο βλάβης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. 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 Zentiva

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Οι δραστικές ουσίες είναι η κλοπιδογρέλη και το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ). Κάθε δισκίο περιέχει 75 mg κλοπιδογρέλης (ως όξινη θεική) και 75 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Τα άλλα συστατικά είναι:

- Πυρήνας δισκίου: μαννιτόλη (E421), πολυαιθυλενογλυκόλη 6000, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης, άμυλο αραβοσίτου, κικέλαιο υδρογονωμένο (βλ. παράγραφο 2 «Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva περιέχει υδρογονωμένο κικέλαιο»), στεατικό οξύ και άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο
- Επικάλυψη δισκίου: λακτόζη μονοϋδρική (βλ. παράγραφο 2 «Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva περιέχει λακτόζη»), υπρομελλόζη (E464), τιτανίου διοξείδιο (E171), τριακετίνη (E1518), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
- Παράγοντας στίλβωσης: κηρός καρναούβης

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Οι δραστικές ουσίες είναι η κλοπιδογρέλη και το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ). Κάθε δισκίο περιέχει 75 mg κλοπιδογρέλης (ως όξινη θεική) και 100 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Τα άλλα συστατικά είναι:

- Πυρήνας δισκίου: μαννιτόλη (E421), πολυαιθυλενογλυκόλη 6000, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης, άμυλο αραβοσίτου, κικέλαιο υδρογονωμένο (βλ. παράγραφο 2 «Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva περιέχει υδρογονωμένο κικέλαιο»), στεατικό οξύ και άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο
- Επικάλυψη δισκίου: λακτόζη μονοϋδρική (βλ. παράγραφο 2 «Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva περιέχει λακτόζη»), υπρομελλόζη (E464), τιτανίου διοξείδιο (E171), τριακετίνη (E1518), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
- Παράγοντας στίλβωσης: κηρός καρναούβης

Εμφάνιση του Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva και περιεχόμενο της συσκευασίας

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg είναι ωοειδή, ελαφρώς αμφίκυρτα, κίτρινα, με χαραγμένη στη μία πλευρά την ένδειξη «C75» και στην άλλη πλευρά την ένδειξη «A75». Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva διατίθεται σε κουτιά από χαρτόνι που περιέχουν:

- 14, 28, 30 και 84 δισκία συσκευασμένα σε κυψέλες αποκλειστικά από αλουμίνιο
- 30x1, 50x1, 90x1 και 100x1 δισκία συσκευασμένα σε διάτρητες κυψέλες αποκλειστικά από αλουμίνιο.

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

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg είναι ωοειδή, ελαφρώς αμφίκυρτα, ανοιχτού ροζ χρώματος, με χαραγμένη στη μία πλευρά την ένδειξη «C75» και στην άλλη πλευρά την ένδειξη «A100».

Το Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva διατίθεται σε κουτιά από χαρτόνι που περιέχουν:

- 14, 28 και 84 δισκία συσκευασμένα σε κυψέλες αποκλειστικά από αλουμίνιο
- 30x1, 50x1, 90x1 και 100x1 δισκίο συσκευασμένα σε διάτρητες κυψέλες αποκλειστικά από αλουμίνιο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας:

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie

F-75008 Paris

Γαλλία

Παραγωγός:

Sanofi Winthrop Industrie

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

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

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»

Tel: +370 5 2755224

България

SANOFI BULGARIA EOOD

Тел: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi Malta Ltd.

Tel: +356 21493022

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH

Tel: +49 (0)180 20 200 10

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.

Tel: +31 (0)182 557 755

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ

Tel: +372 627 3488

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800.536 389

Suomi/Finland

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

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον <Μήνα> ΕΕΕΕ>.

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