

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Clopidogrel Sandoz 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg κλοπιδογρέλης (ως βεσιλική).

Έκδοχα: κάθε δισκίο περιέχει 3,80 mg υδρογονωμένου κικελαίου.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκά έως υπόλευκα, μαρμαροειδή, στρογγυλά και αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η κλοπιδογρέλη ενδείκνυται σε ενήλικες για την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε:

- Ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου (από λίγες ημέρες μέχρι λιγότερο από 35 ημέρες), ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (από 7 ημέρες μέχρι λιγότερο από 6 μήνες) ή εγκατεστημένη περιφερική αρτηριακή νόσο.

Για περισσότερες πληροφορίες παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

- Ενήλικες και ηλικιωμένοι
Η κλοπιδογρέλη πρέπει να δίνεται ως εφάπαξ ημερήσια δόση των 75 mg με ή χωρίς τροφή.
- Φαρμακογενετική
Περιορισμένη μεταβολική ικανότητα του CYP2C19 συσχετίζεται με μειωμένη ανταπόκριση στην κλοπιδογρέλη. Η βέλτιστη δοσολογία για άτομα με περιορισμένο μεταβολισμό θα πρέπει να καθοριστεί (βλ. παράγραφο 5.2).
- Παιδιατρικοί ασθενείς
Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης σε παιδιά και εφήβους δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί.
- Νεφρική δυσλειτουργία
Η θεραπευτική εμπειρία είναι περιορισμένη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ηπατική δυσλειτουργία
Η θεραπευτική εμπειρία είναι περιορισμένη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική νόσο, οι οποίοι μπορεί να παρουσιάσουν αιμορραγική προδιάθεση (βλ. παράγραφο 4.4).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.
- Ενεργός παθολογική αιμορραγία, όπως πεπτικό έλκος ή ενδοκρανιακή αιμορραγία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αιμορραγία και αιματολογικές διαταραχές

Λόγω του κινδύνου αιμορραγίας και αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών, 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). Όπως με άλλους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, η κλοπιδογρέλη 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 ΑΣΟ, ηπαρίνη, αναστολείς των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa ή μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της καρβοξυλάσης Cox-2. 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 της κλοπιδογρέλης με από στόματος αντιπηκτικά δεν συνιστάται επειδή μπορεί να αυξήσει την ένταση της αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Εάν ένας ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση για την οποία προσωρινά δεν είναι επιθυμητή αντιαιμοπεταλιακή δράση, η κλοπιδογρέλη θα πρέπει να διακόπτεται 7 ημέρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνουν τους ιατρούς και τους οδοντιάτρους ότι λαμβάνουν κλοπιδογρέλη, πριν από τον προγραμματισμό κάθε χειρουργικής επέμβασης και πριν από τη λήψη κάθε νέου φαρμακευτικού προϊόντος. Η κλοπιδογρέλη 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 να ενημερωθούν ότι όταν λαμβάνουν κλοπιδογρέλη 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.

Πρόσφατο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Λόγω της έλλειψης δεδομένων δεν μπορεί να υπάρξει σύσταση για λήψη κλοπιδογρέλης κατά τη διάρκεια των πρώτων 7 ημερών μετά από οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Κυτόχρωμα P450 2C19 (CYP2C19)

Φαρμακογενετική: Βάσει δεδομένων από τη βιβλιογραφία, ασθενείς με γενετικά μειωμένη λειτουργία του CYP2C19 έχουν χαμηλότερη συστηματική έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης και μειωμένη ανταπόκριση των αιμοπεταλίων και γενικά επιδεικνύουν καρδιαγγειακά συμβάματα με υψηλότερη συχνότητα μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογική λειτουργία του CYP2C19 (βλ. παράγραφο 5.2).

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 φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν το CYP2C19 θα πρέπει να αποθαρρύνεται (βλ. παράγραφο 4.5 για μια λίστα αναστολέων του CYP2C19, βλ. επίσης παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η θεραπευτική εμπειρία με κλοπιδογρέλη είναι περιορισμένη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Γι' αυτό η κλοπιδογρέλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σ' αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η εμπειρία είναι περιορισμένη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική νόσο που μπορεί να έχουν αιμορραγική προδιάθεση. Η κλοπιδογρέλη, επομένως, θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σ' αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2).

Έκδοχα

Το Clopidogrel Sandoz περιέχει υδρογονωμένο κικέλαιο, το οποίο μπορεί να προκαλέσει στομαχικές διαταραχές και διάρροια.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντιπηκτικά από του στόματος: η συγχορήγηση κλοπιδογρέλης και αντιπηκτικών από του στόματος δεν συνιστάται διότι μπορεί να αυξήσει την ένταση της αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναστολείς των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa: η κλοπιδογρέλη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολείς των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa (βλ. παράγραφο 4.4).

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ): το ΑΣΟ δε μετέβαλε την αναστολή που προκαλεί η κλοπιδογρέλη στην προκαλούμενη από την ADP συσσώρευση των αιμοπεταλίων, ενώ η κλοπιδογρέλη ενίσχυσε τη δράση του ΑΣΟ στην προκαλούμενη από το κολλαγόνο συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Ωστόσο, η ταυτόχρονη χορήγηση 500 mg ΑΣΟ δύο φορές την ημέρα για μια ημέρα δεν αύξησε σημαντικά την παράταση του χρόνου ροής που προκαλείται από τη λήψη της κλοπιδογρέλης. Μία φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ κλοπιδογρέλης και ΑΣΟ είναι πιθανή, με αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας. Συνεπώς, η συγχορήγηση τους θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (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 κλοπιδογρέλης και ηπαρίνης είναι πιθανή, με αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας. Συνεπώς, η συγχορήγηση τους θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

Θρομβολυτικά: η ασφάλεια της ταυτόχρονης χορήγησης κλοπιδογρέλης, ειδικών ή μη για το ινώδες θρομβολυτικών παραγόντων και ηπαρινών αξιολογήθηκε σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η συχνότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικής αιμορραγίας ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε, όταν τα θρομβολυτικά φάρμακα και η ηπαρίνη συγχορηγήθηκαν με ΑΣΟ (βλέπε παράγραφο 4.8).

ΜΣΑΦ: σε μια κλινική μελέτη που έγινε σε υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση κλοπιδογρέλης και ναπροξένης αύξησε τη λανθάνουσα απώλεια αίματος από το γαστρεντερικό. Ωστόσο, λόγω της έλλειψης μελετών αλληλεπίδρασης με άλλα ΜΣΑΦ είναι προς το παρόν αδιευκρίνιστο εάν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας από το γαστρεντερικό με όλα τα ΜΣΑΦ. Συνεπώς, τα ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της καρβοξυλάσης Cox-2 και η κλοπιδογρέλη θα πρέπει να συγχορηγούνται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

Άλλες ταυτόχρονες θεραπείες:

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 φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν το CYP2C19 πρέπει να αποθαρρύνεται (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP2C19 περιλαμβάνουν την ομεπραζόλη και την εσομεπραζόλη, τη φλουβοξαμίνη, τη φλουοξετίνη, τη μοκλοβεμίδη, τη βορικοναζόλη, τη φλουκοναζόλη, την τικλοπιδίνη, τη σιπροφλοξασίνη, τη σιμετιδίνη, την καρβαμαζεπίνη, την οξκαρβαζεπίνη και τη χλωραμφαινικόλη.

Αναστολείς της Αντλίας Πρωτονίων (ΑΑΠ):

Σε μια διασταυρούμενη κλινική μελέτη, χορηγήθηκαν για 5 ημέρες κλοπιδογρέλη (δόση φόρτισης 300 mg ακολουθούμενη από 75 mg/ημέρα) μόνη και με ομεπραζόλη (80 mg την ίδια ώρα με την κλοπιδογρέλη). Τα επίπεδα του δραστικού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης μειώθηκαν κατά 45% (Ημέρα 1) και 40% (Ημέρα 5) όταν η κλοπιδογρέλη και η ομεπραζόλη χορηγήθηκαν μαζί. Η μέση αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων («Inhibition of Platelet Aggregation» – IPA) με 5 μ M ADP ελαττώθηκε κατά 39% (24 ώρες) και 21% (Ημέρα 5) όταν η κλοπιδογρέλη και η ομεπραζόλη χορηγήθηκαν μαζί. Σε μια άλλη μελέτη αποδείχθηκε ότι η χορήγηση κλοπιδογρέλης και ομεπραζόλης με διαφορά 12 ωρών δεν εμπόδισε την αλληλεπίδρασή τους, η οποία πιθανότατα προκαλείται από την ανασταλτική δράση της ομεπραζόλης στο CYP2C19. Η εσομεπραζόλη αναμένεται να παρουσιάζει 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). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα πειστικά δεδομένα για τη φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση της κλοπιδογρέλης και των άλλων ΑΑΠ.

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

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:

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

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

Στοιχεία από μελέτες με ηπατικά μικροσώματα ανθρώπου έδειξαν ότι ο μεταβολίτης καρβοξυλικό οξύ της κλοπιδογρέλης θα μπορούσε να αναστείλει την δραστηριότητα του Κυτοχρώματος P450 2C9. Αυτή θα μπορούσε δυνητικά να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα φαρμακευτικών προϊόντων όπως η φαινυτοΐνη και η τολβουταμίδη και τα ΜΣΑΦ, τα οποία μεταβολίζονται από το Κυτόχρωμα P450 2C9. Δεδομένα από την μελέτη CAPRIE υποδεικνύουν ότι η φαινυτοΐνη και η τολβουταμίδη μπορούν να συγχορηγηθούν με ασφάλεια με την κλοπιδογρέλη.

Εκτός από τις πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις με συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα που περιγράφονται παραπάνω, δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης της κλοπιδογρέλης με μερικά φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται συχνά σε ασθενείς με αθηροθρομβωτική ασθένεια. Ωστόσο,

ασθενείς που συμμετείχαν στις κλινικές δοκιμές με την κλοπιδογρέλη έλαβαν μια ποικιλία συγχρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων συμπεριλαμβανομένων των διουρητικών, των β-αναστολέων, των ανταγωνιστών 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.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Επειδή δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με την έκθεση στην κλοπιδογρέλη κατά την εγκυμοσύνη, είναι προτιμότερο να μη χρησιμοποιείται η κλοπιδογρέλη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ως μέτρο προφύλαξης.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

Είναι άγνωστο εάν η κλοπιδογρέλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν απέκκριση της κλοπιδογρέλης στο μητρικό γάλα. Ως μέτρο προφύλαξης, η γαλουχία δεν θα πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλοπιδογρέλη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η κλοπιδογρέλη δεν έχει καμιά ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Εμπειρία από κλινικές μελέτες:

Η ασφάλεια της κλοπιδογρέλης αξιολογήθηκε για 1 χρόνο ή περισσότερο. Οι κλινικά σχετικές με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στη μελέτη CAPRIE περιγράφονται παρακάτω. Συνολικά, η κλοπιδογρέλη 75 mg ημερησίως ήταν συγκρίσιμη 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 1,4 % για την κλοπιδογρέλη και 1,6 % για το ΑΣΟ.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που είτε εμφανίστηκαν 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 ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία Οργανικό Σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Θρομβοπενία, λευκοπενία, ηωσινοφιλία	Ουδετεροπενία, συμπεριλαμβανο- μένης της σοβαρής ουδετεροπενίας	Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) (βλ. παράγραφο 4.4), απλαστική αναιμία, πανκυτταροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, σοβαρή θρομβοπενία, κοκκιοκυτταροπενία, αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Ορονοσία, Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις
Ψυχιατρικές διαταραχές				Ψευδαισθήσεις, σύγχυση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ενδοκρανιακή αιμορραγία (αναφέρθηκαν ορισμένες περιπτώσεις με θανατηφόρο έκβαση), κεφαλαλγία, παραισθησία, ζάλη		Διαταραχές της γεύσης
Οφθαλμικές διαταραχές		Αιμορραγίες του οφθαλμού (επιπεφυκότος, ενδοφθάλμια, αμφιβληστροειδούς)		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Ίλιγγος	
Αγγειακές διαταραχές	Αιμάτωμα			Σοβαρή αιμορραγία, αιμορραγία από το εγχειρητικό τραύμα, αγγειίτιδα, υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Επίσταξη			Αιμορραγία από την αναπνευστική οδό (αιμόπτυση, πνευμονική αιμορραγία), βρογχόσπασμος, διάμεση πνευμονίτιδα

Κατηγορία Οργανικό Σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
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, κολίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της ελκώδους ή λεμφοκυτταρικής κολίτιδας), στοματίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				Οξεία ηπατική ανεπάρκεια, ηπατίτιδα, μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Μώλωπας	Εξάνθημα, κνησμός, αιμορραγία από το δέρμα (πορφύρα)		Πομφολυγώδης δερματίτιδα (τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens- Johnson, πολύμορφο ερύθημα), αγγειοοίδημα, ερυθηματώδεις εξάνθημα, κνίδωση, έκζεμα, ομαλός λειχήνας
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών				Μυοσκελετική αιμορραγία (αίμαρθρο), αρθρίτιδα, αρθραλγία, μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Αιματοουρία		Σπειραματονεφρίτιδα, αυξημένη κρεατινίνη αίματος
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αιμορραγία στη θέση παρακέντησης			Πυρετός
Παρακλινικές εξετάσεις		Παρατεταμένος χρόνος ροής, μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων		

4.9 Υπερδοσολογία

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 τα αποτελέσματα της κλοπιδογρέλης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων εκτός ηπαρίνης, κωδικός ATC: B01AC-04.

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

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

Επαναλαμβανόμενες δόσεις 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 αναστολή της αιμοπεταλιακής συσσώρευσης 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.

Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, πρόσφατο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή εγκατεστημένη περιφερική αρτηριακή νόσος

Η μελέτη CAPRIE συμπεριέλαβε 19.185 ασθενείς με αθηροθρόμβωση, που είχε εκδηλωθεί με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου (<35 ημέρες), πρόσφατο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (μεταξύ 7 ημερών και 6 μηνών) ή εγκατεστημένη περιφερική αρτηριακή νόσο (ΠΑΝ). Έγινε τυχαίοποίηση των ασθενών σε ομάδες κλοπιδογρέλης 75 mg/ημέρα ή ΑΣΟ 325 mg/ημέρα και η παρακολούθηση διήρκεσε για 1 έως 3 χρόνια. Στην υποομάδα με έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι περισσότεροι από τους ασθενείς έλαβαν ΑΣΟ για τις πρώτες λίγες ημέρες μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η κλοπιδογρέλη μείωσε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης νέων ισχαιμικών επεισοδίων (σύνθετο τελικό σημείο αξιολόγησης εμφράγματος του μυοκαρδίου, ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και καρδιαγγειακού θανάτου) συγκρινόμενη με ΑΣΟ. Χρησιμοποιώντας το μοντέλο

στατιστικής ανάλυσης με σκοπό την θεραπεία, 939 επεισόδια εξετάστηκαν στην ομάδα της κλοπιδογρέλης, και 1.020 επεισόδια με ΑΣΟ (μείωση του σχετικού κινδύνου (RRR) 8,7 %, [95 % CI: 0,2 έως 16,4], $p = 0,045$), που αναλογικά σημαίνει ότι σε κάθε 1.000 ασθενείς που έλαβαν αγωγή επί 2 χρόνια αντιστοιχούν 10 [CI: 0 έως 20] επιπρόσθετοι ασθενείς που προφυλάχθηκαν από νέο ισχαιμικό επεισόδιο. Ανάλυση της συνολικής θνησιμότητας ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο δεν έδειξε κάποια σημαντική διαφορά μεταξύ της κλοπιδογρέλης (5,8 %) και του ΑΣΟ (6,0 %).

Σε μια ανάλυση υποομάδων ανά κατάσταση (έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και ΠΑΝ) το όφελος αποδείχθηκε μέγιστο (επιτυγχάνοντας στατιστική διαφορά $p = 0,003$) σε ασθενείς που είχαν συμπεριληφθεί λόγω ΠΑΝ (ιδίως σε εκείνους που είχαν επίσης ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου) (RRR = 23,7 %, CI: 8,9 έως 36,2) και μικρότερο (όχι σημαντικά διαφορετικό από ΑΣΟ) σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (RRR = 7,3 %, CI: -5,7 έως 18,7 [$p=0,258$]). Σε ασθενείς που είχαν συμπεριληφθεί στη δοκιμή με μόνη αιτιολογία πρόσφατου εμφράγματος του μυοκαρδίου, η κλοπιδογρέλη ήταν αριθμητικά κατώτερη αλλά χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά από το ΑΣΟ (RRR = -4,0 %, CI: -22,5 έως 11,7 [$p=0,639$]). Επιπλέον, η ανάλυση μίας υποομάδας με βάση την ηλικία έδειξε ότι το όφελος από την κλοπιδογρέλη σε ασθενείς άνω των 75 ετών ήταν μικρότερο από εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς ≤ 75 ετών.

Επειδή η δοκιμή CAPRIE δεν ήταν σε θέση να εκτιμήσει την αποτελεσματικότητα των επί μέρους υποομάδων, δεν είναι σαφές εάν οι διαφορές στη σχετική ελάττωση του κινδύνου στις υποομάδες με κατάσταση είναι πραγματικές, ή αποτέλεσμα τύχης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

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

Κατανομή

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

Μεταβολισμός

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

Απέκκριση

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 απέκκρισης του κύριου κυκλοφορούντος (ανενεργού) μεταβολίτη ήταν 8 ώρες, μετά από την εφάπαξ και επαναλαμβανόμενη χορήγησή.

Φαρμακογενετική

Διάφορα πολυμορφικά ένζυμα του CYP450 ενεργοποιούν την κλοπιδογρέλη. Το CYP2C19 εμπλέκεται στη δημιουργία και του δραστικού μεταβολίτη και του ενδιάμεσου μεταβολίτη 2-οξο-*clopidogrel*. Η φαρμακοκινητική και η αντιαιμοπεταλιακή δράση του δραστικού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης, όπως μετρήθηκαν με *ex vivo* μετρήσεις της 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 μειωμένο μεταβολισμό. Τα αλληλόμορφα CYP2C19*2 και CYP2C19*3 ευθύνονται για το 85% των αλληλόμορφων με μειωμένη λειτουργία στους λευκούς και 99% στους Ασιάτες. Άλλα αλληλόμορφα που σχετίζονται με μειωμένο μεταβολισμό περιλαμβάνουν τα CYP2C19*4, *5, *6, *7 και *8, αλλά αυτά είναι λιγότερο συχνά στο γενικό πληθυσμό. Δημοσιευμένες συχνότητες για τους συχνούς φαινοτύπους και γονότυπους καταγράφονται στον πίνακα παρακάτω.

Συχνότητα Φαινοτύπων και Γονότυπων του CYP2C19

	Συχνότητα (%)		
	Λευκοί (n=1356)	Μαύροι (n=966)	Κινέζοι (n=573)
Εκτεταμένος μεταβολισμός: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Ενδιάμεσος μεταβολισμός: CYP2C19*1/*2 ή *1/*3	26	29	50
Περιορισμένος μεταβολισμός: CYP2C19*2/*2, *2/*3 ή *3/*3	2	4	14

Μέχρι σήμερα, η επίπτωση του γονότυπου στη φαρμακοκινητική του δραστικού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης έχει αξιολογηθεί σε 227 άτομα από 7 δημοσιευμένες μελέτες. Ο μειωμένος μεταβολισμός του CYP2C19 σε άτομα με ενδιάμεσο και περιορισμένο μεταβολισμό, μείωσε τη C_{max} και την AUC του δραστικού μεταβολίτη κατά 30-50% μετά από δόσεις φόρτισης 300 και 600 mg και δόσεις συντήρησης των 75 mg. Χαμηλότερη έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη συνεπάγεται μικρότερη αναστολή των αιμοπεταλίων ή υψηλότερη υπολειμματική δραστηριότητα από τα αιμοπετάλια. Μέχρι σήμερα, μειωμένη αντιαιμοπεταλιακή ανταπόκριση στην κλοπιδογρέλη έχουν περιγραφεί για άτομα με ενδιάμεσο και περιορισμένο μεταβολισμό σε 21 αναφερόμενες μελέτες εμπλέκοντας 4.520 άτομα. Η σχετική διαφορά στην αντιαιμοπεταλιακή ανταπόκριση μεταξύ γονοτυπικών ομάδων ποικίλει μεταξύ των μελετών ανάλογα με τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης, αλλά είναι τυπικά μεγαλύτερη του 30%.

Η συσχέτιση μεταξύ του γονότυπου του CYP2C19 και την έκβαση της αγωγής με κλοπιδογρέλη αξιολογήθηκε σε 2 αναδρομικές αναλύσεις κλινικών δοκιμών [υπο-μελέτες της CLARITY (n=465) και TRITON-TIMI 38 (n=1.477)] και 5 μελέτες κοόρτης (σύνολο n=6.489). Στην CLARITY και σε μία εκ των μελετών κοόρτης (n=765 - Trenk), η συχνότητα των καρδιαγγειακών συμβαμάτων δεν διέφερε σημαντικά ανάλογα με το γονότυπο. Στην TRITON-TIMI 38 και σε 3 από τις μελέτες κοόρτης (n=3.516· Collet, Sibbing, Giusti), ασθενείς με επηρεασμένη κατάσταση μεταβολισμού (συνδυασμοί ενδιάμεσου και περιορισμένου μεταβολισμού) είχαν υψηλότερη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων (θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) ή θρόμβωση του stent συγκρινόμενοι με τους ασθενείς με εκτεταμένο μεταβολισμό. Στην πέμπτη μελέτη κοόρτης (n=2.208· Simon), η αυξημένη συχνότητα συμβαμάτων παρατηρήθηκε μόνο σε ασθενείς με περιορισμένο μεταβολισμό.

Φαρμακογενετική εξέταση μπορεί να αναγνωρίσει γονότυπους που σχετίζονται με μεταβλητότητα στη δράση του CYP2C19.

Πιθανόν να υπάρχουν γενετικά αλληλόμορφα άλλων ενζύμων του CYP450 με επιδράσεις στην ικανότητα της δημιουργίας του δραστικού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης.

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 ή περιορισμένο μεταβολισμό διαφέρει ανάλογα με τη φυλή/εθνικότητα (βλ. Φαρμακογενετική). Από τη βιβλιογραφία, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα διαθέσιμα για να αξιολογηθεί η κλινική επίπτωση γονότυπων του CYP για την εμφάνιση συμβαμάτων ως κλινική έκβαση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Κατά τη διάρκεια των μη κλινικών μελετών σε αρουραίους και σε μπαμπούνους, τα 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.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική (E460)

Κροσποβιδόνη τύπου Α

Κικέλαιο, υδρογονωμένο

Επικάλυψη δισκίου:

Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000

Αιθυλοκυτταρίνη (E462)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική κυψέλη για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από Alu/Alu που περιέχουν 14, 28, 30, 50, 84, 90 και 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία συσκευασμένες σε κουτιά από χαρτόνι.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Acino Pharma GmbH

Am Windfeld 35

83714 Miesbach

Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/547/001-007

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

21/09/2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

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

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Γερμανία

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Γερμανία

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

B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- ΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΟΥ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

- ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ**

Δεν εφαρμόζεται.

- ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ**

Σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης

Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως περιγράφεται στην έκδοση 3.0 που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.1. της Αίτησης για χορήγηση Άδειας Κυκλοφορίας, έχει τοποθετηθεί και λειτουργεί πριν και κατά τη διάρκεια της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά.

Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου

Δεν εφαρμόζεται.

Η αίτηση βασίζεται σε ένα φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς για το οποίο δεν έχουν αναγνωριστεί ζητήματα σχετικά με την ασφάλεια που να απαιτούν πρόσθετες δραστηριότητες ελαχιστοποίησης κινδύνων.

Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ)

Το πρόγραμμα υποβολής ΕΠΠΑ πρέπει να ακολουθεί το πρόγραμμα ΕΠΠΑ για το προϊόν αναφοράς.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

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

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Clopidogrel Sandoz 75 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κλοπιδογρέλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg κλοπιδογρέλης (ως βεσιλική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει 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
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών 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 στην αρχική κυψέλη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/547/001-007

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 Sandoz 75 mg

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

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Clpidogrel Sandoz 75 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κλοπιδογρέλη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Acino Pharma GmbH

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Clopidogrel Sandoz 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Κλοπιδογρέλη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Clopidogrel Sandoz και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Clopidogrel Sandoz
3. Πώς να πάρετε το Clopidogrel Sandoz
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Clopidogrel Sandoz
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ CLOPIDOGREL SANDOZ ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Clopidogrel Sandoz περιέχει τη δραστική ουσία κλοπιδογρέλη η οποία ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα. Τα αιμοπετάλια (ονομαζόμενα και θρομβοκύτταρα) είναι πολύ μικρά σωματίδια, τα οποία συγκολλώνται κατά την πήξη του αίματος. Τα αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα εμποδίζουν αυτή τη συσσώρευση και έτσι μειώνουν τις πιθανότητες σχηματισμού θρόμβων (διαδικασία που ονομάζεται θρόμβωση). Το Clopidogrel Sandoz λαμβάνεται για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων στα σκληρυμένα αιμοφόρα αγγεία (αρτηρίες), μία διαδικασία γνωστή σαν αθηροθρόμβωση, που μπορεί να οδηγήσει σε αθηροθρομβωτικά επεισόδια (όπως ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακό επεισόδιο ή θάνατο).

Το Clopidogrel Sandoz σας έχει συνταγογραφηθεί για να βοηθήσει στην αποφυγή σχηματισμού θρόμβων και να ελαττώσει τον κίνδυνο αυτών των επεισοδίων επειδή:

- έχετε μία πάθηση σκλήρυνσης των αρτηριών (επίσης γνωστή σαν αθηροσκλήρυνση), και
- έχετε ιστορικό καρδιακού επεισοδίου, ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή πάσχετε από μια κατάσταση γνωστή ως περιφερική αρτηριακή νόσο (διαταραχή της ροής του αίματος στα χέρια ή στα πόδια, γνωστή ως αγγειακή απόφραξη)

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ CLOPIDOGREL SANDOZ

Μην πάρετε το Clopidogrel Sandoz:

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην κλοπιδογρέλη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Clopidogrel Sandoz,
- αν έχετε μία ιατρική πάθηση που προκαλεί ενεργή αιμορραγία όπως έλκος στομάχου ή εγκεφαλική αιμορραγία,
- εάν πάσχετε από σοβαρή ηπατική νόσο.

Αν πιστεύετε ότι οποιοδήποτε από αυτά σας αφορούν ή αν έχετε την παραμικρή αμφιβολία, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας πριν πάρετε Clopidogrel Sandoz.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Clopidogrel Sandoz:

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

- Εάν υπάρχει κίνδυνος αιμορραγίας όπως:
 - πάθηση που σας θέτει σε κίνδυνο εσωτερικής αιμορραγίας (π.χ. έλκος στομάχου).
 - αιματολογική διαταραχή εξ' αιτίας 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 λαμβάνετε και κάποιον άλλο τύπο φαρμακευτικής αγωγής (βλ. «Λήψη άλλων φαρμάκων»).
- Εάν πάσχετε από νόσο των νεφρών ή του ήπατος.

Ενόςω παίρνετε το Clopidogrel Sandoz:

- Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν έχει προγραμματιστεί κάποια χειρουργική επέμβαση (συμπεριλαμβανομένης της οδοντιατρικής επέμβασης).
- Θα πρέπει επίσης να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως εάν παρουσιάσετε μία ιατρική κατάσταση (επίσης γνωστή ως Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα ή TTP) που περιλαμβάνει πυρετό και μώλωπες κάτω από το δέρμα που μπορεί να εμφανιστούν ως ερυθρές κηλίδες, με ή χωρίς ανεξήγητη κόπωση, σύγχυση, κίτρινη απόχρωση του δέρματος ή των ματιών (ίκτερος) (βλ. παράγραφο 4 «ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ»).
- 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 «ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ»).
- Ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει εξετάσεις αίματος.

Παιδιά και έφηβοι

Το Clopidogrel Sandoz δεν προορίζεται για χρήση από παιδιά ή έφηβους.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή. Κάποια άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τη χρήση του Clopidogrel Sandoz ή αντίστροφα.

Ειδικότερα, θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε

- από του στόματος αντιπηκτικά, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της πηκτικότητας του αίματος,
- κάποιο μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο, που χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία επώδυνων και/ή φλεγμονωδών καταστάσεων των μυών ή των αρθρώσεων,
- ηπαρίνη ή οποιοδήποτε άλλο φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση της πηκτικότητας του αίματος,
- έναν αναστολέα της αντλίας πρωτονίων (π.χ. ομεπραζόλη) για στομαχικές ενοχλήσεις,

- φλουκοναζόλη, βορικοναζόλη, σιπροφλοξασίνη, ή χλωραμφαινικόλη, φάρμακα για την αντιμετώπιση βακτηριακών και μυκητιασικών λοιμώξεων,
- σιμετιδίνη, φάρμακο για την αντιμετώπιση των στομαχικών ενοχλήσεων,
- φλουοξετίνη, φλουβοξαμίνη ή μοκλοβεμίδα, φάρμακα για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης,
- καρβαμαζεπίνη ή οξκαρβαζεπίνη, φάρμακα για την αντιμετώπιση ορισμένων μορφών επιληψίας,
- τικλοπιδίνη, ένας άλλος αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ, μία ουσία που απαντάται σε πολλά φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση από τον πόνο και ως αντιπυρετικά: Μία περιστασιακή χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος (όχι περισσότερο από 1000 mg σε διάστημα 24 ωρών) δεν θα πρέπει, γενικά, να προκαλέσει κάποιο πρόβλημα, ενώ σε άλλες περιπτώσεις, παρατεταμένη χρήση θα πρέπει να συζητηθεί με το γιατρό σας.

Λήψη του Clopidogrel Sandoz με τροφές και ποτά

Το Clopidogrel Sandoz μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τη λήψη τροφής.

Κύηση και θηλασμός

Είναι προτιμότερο να μη χρησιμοποιείτε αυτό το προϊόν κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού.

Αν είστε έγκυος ή υποψιάζεστε ότι είστε έγκυος, θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν λάβετε Clopidogrel Sandoz. Αν μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε Clopidogrel Sandoz, συμβουλευθείτε το γιατρό σας αμέσως, καθώς δεν συνιστάται η λήψη κλοπιδογρέλης κατά τη διάρκεια της κύησης.

Ενόςω λαμβάνετε Clopidogrel Sandoz, συμβουλευτείτε το γιατρό σας σχετικά με το θηλασμό του βρέφους.

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

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Clopidogrel Sandoz είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανές.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Clopidogrel Sandoz:

Το Clopidogrel Sandoz περιέχει υδρογονωμένο κικέλαιο, το οποίο είναι πιθανό να προκαλέσει στομαχικές διαταραχές ή διάρροια.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ CLOPIDOGREL SANDOZ

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

Η συνήθης δόση είναι ένα δισκίο Clopidogrel Sandoz των 75 mg την ημέρα, το οποίο πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα με ή χωρίς τροφή και την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Το Clopidogrel Sandoz θα πρέπει να το παίρνετε για όσο διάστημα ο γιατρός σας συνεχίζει να σας το συνταγογραφεί.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Clopidogrel Sandoz 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 Sandoz

Αν ξεχάσετε να λάβετε μία δόση Clopidogrel Sandoz 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 τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Clopidogrel Sandoz

Μη σταματάτε την αγωγή. Επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν το σταματήσετε. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Clopidogrel Sandoz 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 μειώσεως 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 «Προσέξτε ιδιαίτερα με το Clopidogrel Sandoz»).
- 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 (η οποία επηρεάζει 1 έως 10 ασθενείς στους 100) που έχει αναφερθεί με την κλοπιδογρέλη 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 αιμορραγία στα μάτια, στο εσωτερικό της κεφαλής, στον πνεύμονα ή στις αρθρώσεις.

Εάν παρατηρήσετε παρατεταμένη αιμορραγία όταν παίρνετε το Clopidogrel Sandoz.

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

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν με ορισμένες συχνότητες, οι οποίες καθορίζονται ως εξής:

- πολύ συχνές: επηρεάζουν περισσότερους από 1 χρήστη στους 10
- συχνές: επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 100
- όχι συχνές: επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 1.000
- σπάνιες: επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 10.000
- πολύ σπάνιες: επηρεάζουν λιγότερους από 1 χρήστη στους 10.000
- μη γνωστές: δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με την κλοπιδογρέλη είναι:

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Διάρροια, κοιλιακός πόνος, δυσπεψία ή καύσος.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

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

Σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια:

Ίλιγγος.

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Ίκτερος, σοβαρός κοιλιακός πόνος με ή χωρίς οσφυαλγία, πυρετός, δυσκολία στην αναπνοή που μερικές φορές συνοδεύεται από βήχα, γενικευμένες αλλεργικές αντιδράσεις, οίδημα στο στόμα, φλύκταινες του δέρματος, αλλεργία του δέρματος, φλεγμονή του στοματικού βλεννογόνου (στοματίτιδα), πτώση της αρτηριακής πίεσης, σύγχυση, παραισθήσεις, πόνος στις αρθρώσεις, μυϊκός πόνος, αλλαγές στη γεύση των πραγμάτων.

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

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ CLOPIDOGREL SANDOZ

Φυλάσσετε στην αρχική κυψέλη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Clopidogrel Sandoz μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία μέρα του μήνα που αναφέρεται.

Να μη χρησιμοποιείτε το Clopidogrel Sandoz εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε ορατό σημείο ζημιάς στην κυψέλη ή στα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτείστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Clopidogrel Sandoz

Η δραστική ουσία είναι η κλοπιδογρέλη. Κάθε δισκίο περιέχει 75 mg κλοπιδογρέλης (ως βεσιλική).

Τα άλλα συστατικά είναι:

Πυρήνας δισκίου:

Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική (E460)

Κροσποβιδόνη τύπου Α

Κικέλαιο, υδρογονωμένο

Επικάλυψη δισκίου:

Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000

Αιθυλοκυτταρίνη (E462)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Εμφάνιση του Clopidogrel Sandoz και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Clopidogrel Sandoz είναι λευκά έως υπόλευκα, μαρμαροειδή, στρογγυλά και αμφίκυρτα. Διατίθενται σε κουτιά από χαρτόνι που περιέχουν 14, 28, 30,

50, 84, 90 και 100 δισκία συσκευασμένα σε κυψέλες από αλουμίνιο. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Γερμανία

Παραγωγός

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Γερμανία

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Γερμανία

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
D-83607 Holzkirchen
Deutschland
Tél/Tel: +49 8024 902 4000
info@sandoz.de

България

Representative office Sandoz d.d.
Business Park Sofia, buil. 8B, fl. 6
BG-1766 Sofia
Тел.: + 359 2 970 47 47

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tímár u. 20.
H-1034 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
info.hungary@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Jeseniova 30
CZ-13000 Praha 3
Tel: +420 221 421 611
office.cz@sandoz.com,

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street
MT-Marsa HMR 14
Tel: + 356 21220174
info@vjsalomone.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
info.sandoz-dk@sandoz.com

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Deutschland

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 902 4000
info@sandoz.de

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal,
Pärnu mnt 105,
EE-11312 Tallinn,
Tel: +372 6652400

Ελλάδα

Sambrook Med SA
Καρτσιβάνη 6
Π.Φάληρο
GR-175 64 Πειραιας
Τηλ: + 30 210 8194 322
ldimomeleti@gerolymatos.gr

España

Sandoz Farmacéutica, SA
Avda. Osa Mayor, 4
E-28023 Aravaca (Madrid)
Tel. +34 917401280
sandoz.responde@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: +33 1 4964 4800

Ireland

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
D-83607 Holzkirchen
Germany
Tel: +49 8024 902 4000
info@sandoz.de

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmörk
info.sandoz-dk@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96541

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 (0)53382000

Polska

Lek Polska Sp.z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL - 02-672 Warszawa
Tel: +48 22 549 15 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Alameda da Beloura
Edifício 1, 2º andar - Escritório 15
P-2710-693 Sintra
Tel: +351 21 0008781

România

Sandoz Pharma Services S.R.L.
Victoria Business Park
Soseaua Bucuresti-Ploiesti 73-81
Corp 2, etaj 2, Sector 1-RO
Tel: +40 21 4075183

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 5802111
info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Galvaniho 15/C
SK-821 04 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Tanska/Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

Κύπρος

Panicos Hadjigeorgiou
για P. T. Hadjigeorgiou Co Ltd
Ταχυδρομική Διεύθυνση: T.K. 53158 CY-3301
Λεμεσός
Διεύθυνση γραφείου: Γιλτίζ 31 CY-3042
Λεμεσός
Τηλ: 00357 25372425
hapanicos@cytanet.com.cy

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

Latvija

Sandoz d.d. Representative Office in Latvia
Meza Str. 4
LV-1048, Riga
Tel: +371 67892006

United Kingdom

Sandoz Ltd
37 Woolmer Way
Bordon GU35 9QE – UK
Tel: +44 1420 478301
uk.drugsafety@sandoz.com

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d.,
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu Str. 3A
LT-09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636037

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού
Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>