

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Clopidogrel Teva Pharma 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg κλοπιδογρέλη (ως υδροχλωρική).

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 13 mg υδρογονωμένου κικελαίου.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ροζ, στρογγυλά, ελαφρώς κυρτά επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων

Η κλοπιδογρέλη ενδείκνυται σε:

- Ενήλικες 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.

Ενήλικες ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο:

- 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 σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ).
- Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST, σε συνδυασμό με ΑΣΟ, σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται συντηρητικά και είναι κατάλληλοι να λάβουν θρομβολυτική αγωγή.

Πρόληψη αθηροθρομβωτικών και θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε κοιλιακή μαρμαρυγή

Σε ενήλικες ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που έχουν τουλάχιστον ένα παράγοντα κινδύνου για αγγειακά συμβλήματα, που δεν είναι δυνατό να πάρουν θεραπεία με ανταγωνιστές βιταμίνης K (ABK) και οι οποίοι έχουν χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας, η κλοπιδογρέλη ενδείκνυται σε συνδυασμό με το ΑΣΟ για την πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων και επεισοδίων θρομβοεμβολής, συμπεριλαμβανομένου του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Για περισσότερες πληροφορίες βλέπε παράγραφο 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

- Ενήλικες και ηλικιωμένοι

Η κλοπιδογρέλη πρέπει να δίνεται ως εφάπαξ ημερήσια δόση των 75 mg.

Σε ασθενείς που πάσχουν από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο:

- Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάρταση του διαστήματος ST (ασταθής στηθάγχη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q): η αγωγή με κλοπιδογρέλη θα πρέπει να ξεκινά με μία εφάπαξ δόση φόρτισης των 300 mg και μετά, να συνεχίζεται με 75 mg μία φορά την ημέρα (με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) 75 mg-325 mg ημερησίως). Καθώς υψηλότερες δόσεις ΑΣΟ συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας, συστήνεται η δόση ΑΣΟ να μην είναι μεγαλύτερη από 100 mg. Η βέλτιστη 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).
- Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάρταση του διαστήματος ST: η κλοπιδογρέλη θα πρέπει να χορηγείται ως εφάπαξ ημερήσια δόση των 75 mg ξεκινώντας με μία δόση φόρτισης των 300 mg σε συνδυασμό με ΑΣΟ, με ή χωρίς θρομβολυτικά. Για ασθενείς άνω των 75 ετών η κλοπιδογρέλη θα πρέπει να ξεκινά χωρίς δόση φόρτισης. Η συνδυασμένη θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά το συντομότερο δυνατό μετά την έναρξη των συμπτωμάτων και να συνεχίζεται το λιγότερο για τέσσερις εβδομάδες. Το όφελος από το συνδυασμό της κλοπιδογρέλης με ΑΣΟ για διάστημα μεγαλύτερο των τεσσάρων εβδομάδων δεν έχει μελετηθεί (βλέπε παράγραφο 5.1).

Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, η κλοπιδογρέλη πρέπει να χορηγείται ως μία ημερήσια δόση των 75 mg. Το ΑΣΟ (75-100 mg ημερησίως) πρέπει να αρχίζει και να συνεχίζεται σε συνδυασμό με την κλοπιδογρέλη (βλ. παράγραφο 5.1).

Εάν ξεχαστεί μια δόση:

- Εντός λιγότερο των 12 ωρών μετά την κανονική προγραμματισμένη ώρα: οι ασθενείς πρέπει να πάρουν τη δόση τους αμέσως και μετά να πάρουν την επόμενη δόση στην κανονική προγραμματισμένη ώρα.
 - Μετά από περισσότερο από 12 ώρες: οι ασθενείς πρέπει να πάρουν την επόμενη δόση στην κανονική προγραμματισμένη ώρα και να μην διπλασιάσουν τη δόση.
- Παιδιατρικός πληθυσμός
Η κλοπιδογρέλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά λόγω αμφιβολιών για την αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 5.1).
 - 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).

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση

Είναι δυνατό να χορηγείται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- 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 ή των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs), 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 της κλοπιδογρέλης με από του 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 (μόνη ή σε συνδυασμό με ΑΣΟ) 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 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: 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.

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 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 ήπιας 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.

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Η θεραπευτική εμπειρία είναι περιορισμένη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική νόσο, οι οποίοι μπορεί να παρουσιάσουν αιμορραγική προδιάθεση. Γι' αυτό η κλοπιδογρέλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σ' αυτή την ομάδα πληθυσμού (βλ. παράγραφο 4.2).

Εκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 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 συγχορήγηση κλοπιδογρέλης 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 συγχορήγηση κλοπιδογρέλης με βαρφαρίνη αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας λόγω ανεξάρτητων λειτουργιών της αιμόστασης.

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 συγχορήγησή τους θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4). Πάντως, η κλοπιδογρέλη και το ΑΣΟ χορηγήθηκαν μαζί για διάστημα μέχρι ένα έτος (βλ. παράγραφο 5.1).

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 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 ηπαρίνων 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).

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: 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 Αντασίας 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 γαστρικά οξέα 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 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 την μελέτη CAPRIE υποδεικνύουν ότι η φαινυτοΐνη και η τολβουταμίδη, οι οποίες μεταβολίζονται από το CYP2C9, μπορούν να συγχωρηθούν με ασφάλεια 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).

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 συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων συμπεριλαμβανομένων των διουρητικών, των β-αναστολέων, των ανταγωνιστών του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αναστολείς MEA), 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

Εγκυμοσύνη

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).

Θηλασμός

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 Clopidogrel Teva Pharma.

Γονιμότητα

Η κλοπιδογρέλη δεν έχει καταδειχθεί ότι επηρεάζει τη γονιμότητα σε μελέτες με ζώα.

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

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η ασφάλεια της κλοπιδογρέλης αξιολογήθηκε σε περισσότερους από 44.000 ασθενείς που έχουν συμμετάσχει σε κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων περισσότερων από 12.000 ασθενών που έκαναν θεραπεία για 1 χρόνο ή περισσότερο. 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. Οι κλινικά σχετικές με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις μελέτες CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT και ACTIVE –A περιγράφονται παρακάτω. Επιπλέον 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 το ΑΣΟ.

Στη μελέτη CURE, δεν παρουσιάστηκαν επιπλέον μείζονες αιμορραγίες με τον συνδυασμό κλοπιδογρέλης με ΑΣΟ σε διάστημα 7 ημερών μετά την επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, σε ασθενείς που σταμάτησαν τη θεραπεία 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 κλοπιδογρέλη με ΑΣΟ και 6,3% για εικονικό φάρμακο με ΑΣΟ.

Στη μελέτη CLARITY, υπήρχε συνολική αύξηση των αιμορραγιών στην ομάδα κλοπιδογρέλης με ΑΣΟ έναντι της ομάδας εικονικού φαρμάκου 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 θρομβολυτικά ή ηπαρίνη.

Στη μελέτη COMMIT, το συνολικό ποσοστό μη εγκεφαλικής μείζονος αιμορραγίας ή εγκεφαλικής αιμορραγίας ήταν χαμηλό και παρόμοιο εντός των δύο ομάδων.

Στη μελέτη ACTIVE-A, το ποσοστό της μείζονος αιμορραγίας ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα της κλοπιδογρέλης + ΑΣΟ έναντι της ομάδας εικονικού φαρμάκου (6,7% έναντι 4,3%). Η μείζων αιμορραγία ήταν κυρίως εξωκρανικής προέλευσης και στις δύο ομάδες (5,3% στην ομάδα κλοπιδογρέλης + ΑΣΟ· 3,5% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου + ΑΣΟ), κυρίως από το γαστρεντερικό σωλήνα (3,5% έναντι 1,8%). Υπήρξε μια αύξηση της ενδοκρανικής αιμορραγίας στην ομάδα αγωγής με κλοπιδογρέλη + ΑΣΟ συγκρινόμενη με την ομάδα εικονικού φαρμάκου + ΑΣΟ (1,4% έναντι 0,8% αντίστοιχα). Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά των θανατηφόρων αιμορραγιών (1,1% στην ομάδα κλοπιδογρέλης + ΑΣΟ και 0,7% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου + ΑΣΟ) και του αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (0,8% και 0,6%, αντίστοιχα) μεταξύ των ομάδων.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

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 ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση

τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

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

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες, μη γνωστές*
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, επίκτητη αιμοφιλία Α, κοκκιοκυτταροπενία, αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Ορθονοσία, αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, φαρμακευτική υπερευαισθησία λόγω διασταυρούμενης αντίδρασης ανάμεσα σε θειονοπυριδίνες (όπως τικλοπιδίνη, πρασουγρέλη) (βλ. παράγραφο 4.4)*
Ψυχιατρικές διαταραχές				Ψευδαισθήσεις, σύγχυση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ενδοκρανιακή αιμορραγία εμφανίστηκαν ορισμένες περιπτώσεις με θανατηφόρο έκβαση), κεφαλαλγία, παραίσθησία, ζάλη		Διαταραχές της γεύσης
Οφθαλμικές διαταραχές		Αιμορραγίες του οφθαλμού (επιπεφυκότος, ενδοφθάλμια, αμφιβληστροειδούς)		
Διαταραχές του στόματος και του λαβυρίνθου			Τίγγος	
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, 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, 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, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (ΟΓΕΦ)), αγγειοοίδημα, σύνδρομο φαρμακοεπαγώμενης υπερευαισθησίας, φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), ερυθματώδες ή αποφολιδωτικό εξάνθημα, κνίδωση, έκζεμα, ομαλός λειχήνας
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		Σπειραματονεφρίτιδα, αυξημένη κρεατινίνη αίματος
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αιμορραγία στη θέση παρακέντησης			Πυρετός
Έρευνες		Παρατεταμένος χρόνος ροής, μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων		

* 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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

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 ποιά είναι η κατάλληλη αγωγή.

Δεν έχει βρεθεί αντίδοτο της φαρμακολογικής δράσης της κλοπιδογρέλης. Εάν απαιτείται άμεση διόρθωση του παρατεταμένου χρόνου ροής, η μεταγγιση αιμοπεταλίων μπορεί να αναστρέψει τα αποτελέσματα της κλοπιδογρέλης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικοί παράγοντες, αναστολείς της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων, εξαιρουμένης της ηπαρίνης, Κωδικός ATC: B01AC-04.

Μηχανισμός δράσης

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

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

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Επαναλαμβανόμενες δόσεις 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 Ημέρας 3 και της Ημέρας 7. 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.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης έχει αξιολογηθεί σε 5 διπλές-τυφλές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν πάνω από 88.000 ασθενείς: η CAPRIE, μία μελέτη σύγκρισης της κλοπιδογρέλης έναντι του ΑΣΟ και οι CURE, CLARITY, COMMIT και ACTIVE-A, μελέτες σύγκρισης της κλοπιδογρέλης έναντι ειδικού φαρμάκου, όπου και τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με ΑΣΟ και άλλη συγκεκριμένη θεραπεία.

Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, πρόσφατο ισχαιμικό 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 τυχαιοποίηση 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 ανά κατάσταση είναι πραγματικές, ή αποτέλεσμα τύχης.

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

Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

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 ή 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) ή εικονικό φάρμακο (N=6.303), και τα δύο χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με ΑΣΟ (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 και εικονικού φαρμάκου δεν επηρεάστηκε σημαντικά από τη συγχωρηγή 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 και 719 (11,4%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, με 20% μείωση του σχετικού κινδύνου (95% CI 10%-28%, $p=0,00009$) για την ομάδα της κλοπιδογρέλης (17% σχετική μείωση του κινδύνου όταν οι ασθενείς ήταν υπό συντηρητική αγωγή, 29% όταν είχαν υποβληθεί σε επέμβαση διαδερμικής διαλυτικής αγγειοπλαστικής στεφανιαίων (PTCA) με ή χωρίς τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent) στα στεφανιαία και 10% όταν είχαν υποβληθεί σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG)). Προλήφθηκαν νέα καρδιαγγειακά επεισόδια (πρωτεύον τελικό σημείο αξιολόγησης), με σχετικές μειώσεις του κινδύνου της τάξεως του 22% (CI: 8,6, 33,4), 32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) και 14% (CI: -31,6, 44,2), κατά τη διάρκεια των διαστημάτων της μελέτης 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 και 9-12 μήνες, αντίστοιχα. Συνεπώς, μετά τους 3 μήνες αγωγής, το όφελος που παρατηρήθηκε στην ομάδα κλοπιδογρέλης + ΑΣΟ δεν αυξήθηκε περαιτέρω ενώ ο κίνδυνος αιμορραγίας παρέμεινε (βλ. παράγραφο 4.4).

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

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

Τα αποτελέσματα όπως εκτιμήθηκαν σε πληθυσμούς με διαφορετικά χαρακτηριστικά (π.χ. ασταθής 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 λάμβαναν κλοπιδογρέλη ως προς το σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο (θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) και επίσης μία 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.

Τα οφέλη που παρατηρήθηκαν με την κλοπιδογρέλη ήταν ανεξάρτητα από άλλες θεραπείες που χορηγούνται οξείως ή χρονίως για καρδιαγγειακά νοσήματα (όπως ηπαρίνη/ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (HMMB), ανταγωνιστές υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa, υπολιπιδαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα, β-αναστολείς, και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης). Η αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από τη δόση του ΑΣΟ (75-325 mg μία φορά ημερησίως).

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

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

Ποσοστό δεκαπέντε τοις εκατό (15,0%) των ασθενών στην ομάδα της κλοπιδογρέλης και 21,7% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου 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 αλλαγές ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις (π.χ. ανάσπαση ST, κατάσπαση ST ή αριστερό σκελικό αποκλεισμό). Οι ασθενείς έλαβαν κλοπιδογρέλη (75 mg/ημέρα, n=22.961) ή εικονικό φάρμακο (n=22.891), σε συνδυασμό με ΑΣΟ (162 mg/ημέρα), για 28 ημέρες ή μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο. Τα σύνθετα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν ο θάνατος από οποιοδήποτε 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 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 θρομβολυτικών και παρατηρήθηκε εντός 24 ωρών.

Κολπική μαρμαρυγή

Οι μελέτες ACTIVE-W και ACTIVE-A, διαφορετικές δοκιμές του προγράμματος ACTIVE, συμπεριέλαβαν ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ), οι οποίοι είχαν τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου για αγγειακά συμβάματα. Βάσει των κριτηρίων εισαγωγής, οι ιατροί ενέταξαν ασθενείς στην ACTIVE-W εάν ήταν υποψήφιοι για θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ABK) (όπως η βαρφαρίνη). Η μελέτη ACTIVE-A περιελάμβανε ασθενείς που δεν μπορούσαν να λάβουν θεραπεία με ABK επειδή δεν μπορούσαν ή δεν επιθυμούσαν να λάβουν την αγωγή.

Η μελέτη ACTIVE-W κατέδειξε ότι η αγωγή με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ ήταν πιο αποτελεσματική από την κλοπιδογρέλη και το ΑΣΟ.

Η μελέτη ACTIVE-A (N=7.554) ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η οποία συνέκρινε την κλοπιδογρέλη 75 mg/ημέρα + ΑΣΟ (N=3.782) με εικονικό φάρμακο + ΑΣΟ (N=3.782). Η συνιστώμενη δόση για το ΑΣΟ ήταν 75 έως 100 mg/ημέρα. Οι ασθενείς ήταν υπό αγωγή έως και 5 χρόνια.

Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο πρόγραμμα ACTIVE ήταν εκείνοι που παρουσιάστηκαν με αποδεδειγμένη ΚΜ, δηλ. είτε με μόνιμη ΚΜ ή με τουλάχιστον 2 επεισόδια διαλειπущας ΚΜ στους τελευταίους 6 μήνες, και είχαν τουλάχιστον έναν από τους ακόλουθους παραγόντες κινδύνου: ηλικία ≥ 75 ετών, ή ηλικία 55 έως 74 ετών και είτε σακχαρώδη διαβήτη που απαιτούσε θεραπεία με φάρμακα, είτε αποδεδειγμένο προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου (ΕΜ) ή αποδεδειγμένη στεφανιαία νόσο· ήταν σε αγωγή για συστηματική υπέρταση· προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΙΕ), ή συστηματικό εμβολισμό εκτός ΚΝΣ· δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας με κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας $\leq 45\%$ · ή αποδεδειγμένη περιφερική αγγειακή νόσο. Η μέση βαθμολογία CHADS₂ ήταν 2,0 (εύρος 0-6).

Τα κύρια κριτήρια αποκλεισμού για ασθενείς που καταγράφηκαν ήταν έλκος πεπτικού εντός των τελευταίων 6 μηνών· προηγούμενη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία· σοβαρή θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^9/l$)· απαίτηση για κλοπιδογρέλη ή από του στόματος αντιπηκτικά (ΑΣΑΠ)· ή δυσανεξία σε οποιαδήποτε από τις δύο ουσίες.

Εβδομήντα τρία τοις εκατό (73%) των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη ACTIVE-A δεν μπορούσαν να λάβουν ABK λόγω της αξιολόγησης του ιατρού, αδυναμίας συμμόρφωσης για την παρακολούθηση του INR (διεθνής ομαλοποιημένη σχέση), προδιάθεσης για πτώση ή τραυματισμό της κεφαλής, ή συγκεκριμένου κινδύνου αιμορραγίας· για το 26% των ασθενών, η απόφαση του ιατρού βασίστηκε στη μη επιθυμία του ασθενούς να λάβει ABK.

Ο πληθυσμός των ασθενών συμπεριέλαβε γυναίκες κατά το 41,8%. Η μέση ηλικία ήταν 71 έτη, το 41,6% των ασθενών ήταν ≥ 75 ετών. Ένα σύνολο 23,0% των ασθενών λάμβαναν αντιαρρυθμικά, 52,1% βήτα-αποκλειστές, 54,6% αναστολείς του MEA και 25,4% στατίνες.

Ο αριθμός των ασθενών, οι οποίοι έφτασαν σε ένα πρωτεύον καταληκτικό σημείο (χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ΕΜ, συστηματικός εμβολισμός εκτός ΚΝΣ ή αγγειακό θάνατο) ήταν 832 (22,1%) στην ομάδα που αντιμετωπίστηκε με κλοπιδογρέλη + ΑΣΟ και 924 (24,4%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου + ΑΣΟ (μείωση του σχετικού κινδύνου 11,1%· 95% CI 2,4% έως 19,1%· $p=0,013$), κυρίως λόγω μιας μεγάλης μείωσης της συχνότητας των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια συνέβησαν σε 296 (7,8%) ασθενείς που έλαβαν κλοπιδογρέλη + ΑΣΟ και 408 (10,8%) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο + ΑΣΟ (μείωση του σχετικού κινδύνου, 28,4%· 95% CI, 16,8% έως 38,3%· $p=0,00001$).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια μελέτη κλιμακούμενης δοσολογίας 86 νεογνών ή βρεφών έως 24 μηνών σε κίνδυνο θρόμβωσης (PICOLO), η κλοπιδογρέλη αξιολογήθηκε σε διαδοχικές δόσεις των 0,01, 0,1 και 0,2 mg/kg σε νεογνά και βρέφη και 0,15 mg/kg μόνο σε νεογνά. Η δόση των 0,2 mg/kg πέτυχε τη μέση ποσοστιαία αναστολή της τάξης του 49,3% (5 μ M ADP-επαγόμενη συσσώρευση

αιμοπεταλίων), η οποία ήταν συγκρίσιμη με εκείνη των ενηλίκων που λαμβάνουν κλοπιδογρέλη 75 mg/ημέρα.

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλής-τυφλής, παράλληλων ομάδων μελέτη (CLARINET), 906 παιδιατρικοί ασθενείς (νεογνά και βρέφη) με κυανωτική συγγενή καρδιακή νόσο που αντιμετωπίζεται παρηγορητικά με αρτηριακή παράκαμψη από τη συστηματική προς την πνευμονική κυκλοφορία, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν κλοπιδογρέλη 0,2 mg/kg (n=467) ή εικονικό φάρμακο (n=439) μαζί με ταυτόχρονη θεραπεία μέχρι το χρόνο του χειρουργείου σε δεύτερη φάση. Ο μέσος χρόνος μεταξύ της παρηγορητικής αντιμετώπισης με παράκαμψη και της πρώτης χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης ήταν 20 ημέρες. Κατά προσέγγιση 88% των ασθενών έλαβαν ταυτόχρονα ΑΣΟ (εύρος 1 έως 23 mg/kg/ημέρα). Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων στο πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο του θανάτου, θρόμβωσης της παράκαμψης ή παρέμβασης σχετιζόμενης με την καρδιά πριν από την ηλικία των 120 ημερών μετά από επεισόδιο που θεωρήθηκε θρομβωτικής φύσης [89 (19,1%) για την ομάδα κλοπιδογρέλης και 90 (20,5%) για την ομάδα εικονικού φαρμάκου] (βλ. παράγραφο 4.2). Η αιμορραγία ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια και στις δύο ομάδες κλοπιδογρέλης και εικονικού φαρμάκου· ωστόσο, δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά στο ποσοστό αιμορραγίας μεταξύ των ομάδων. Στη μακροχρόνια παρακολούθηση της ασφάλειας αυτής της μελέτης, 26 ασθενείς με την παράκαμψη ακόμα υφιστάμενη σε ηλικία ενός έτους έλαβαν κλοπιδογρέλη έως την ηλικία των 18 μηνών. Καμία καινούρια ανησυχία για την ασφάλεια δεν παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια αυτής της μακροχρόνιας παρακολούθησης.

Οι δοκιμές CLARINET και PICOLO διενεργήθηκαν χρησιμοποιώντας ένα συσταθέν διάλυμα κλοπιδογρέλης. Σε μια σχετική μελέτη βιοϊσοδυναμίας σε ενήλικες, το συσταθέν διάλυμα κλοπιδογρέλης έδειξε παρόμοια έκταση και ελάχιστα υψηλότερο ποσοστό απορρόφησης του κύριου κυκλοφορούντος (ανενεργού) μεταβολίτη συγκριτικά με το εγκεκριμένο δισκίο.

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 συγκέντρωσης.

Βιομετασχηματισμός

Η κλοπιδογρέλη μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ. *In vitro* και *in vivo*, η κλοπιδογρέλη μεταβολίζεται μέσω δύο κύριων μεταβολικών οδών: μία κατά την οποία με τη μεσολάβηση εστερασών υδrolύεται στο ανενεργό παράγωγο του καρβοξυλικού οξέος (85% των κυκλοφορούντων μεταβολιτών) και μία με τη μεσολάβηση πολλαπλών κυτοχρωμάτων P450. Η κλοπιδογρέλη μεταβολίζεται αρχικά στον ενδιάμεσο μεταβολίτη 2-oxo-cloridogrel. Επακόλουθος μεταβολισμός του ενδιάμεσου μεταβολίτη 2-oxo-cloridogrel 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 ενεργός 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.

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 χορήγηση.

Φαρμακογενετική

Το CYP2C19 εμπλέκεται στη δημιουργία και του δραστικού μεταβολίτη και του ενδιάμεσου μεταβολίτη 2-oxo-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 είναι μη λειτουργικά. Τα αλληλόμορφα CYP2C19*2 και CYP2C19*3 ευθύνονται για την 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 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 μM 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 μM 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 λάμβαναν 75 mg κλοπιδογρέλης την ημέρα. Επιπρόσθετως, 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, οι πιο συχνά παρατηρούμενες επιδράσεις ήταν ηπατικές αλλοιώσεις. Αυτές παρατηρήθηκαν σε δόσεις που αντιπροσωπεύουν τουλάχιστον 25 φορές την έκθεση που παρατηρήθηκε σε ανθρώπους που λάμβαναν 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 λάμβαναν 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:

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Ανυδρο κolloειδές διοξείδιο του πυριτίου
Κροσποβιδόνη (τύπου Α)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000
Κικέλαιο υδρογονωμένο

Επικάλυψη:

Πολυβινυλαλκοόλη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E 172)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Τάλκης
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3000

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από OPA/Al/PVC-Al που περιέχουν 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 και 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κουτί.

Διάρτητες κυψέλες μονάδων δόσης από OPA/Al/PVC-Al που περιέχουν 28x1 και 50x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/561/001	Κουτιά των 7 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες OPA/Al/PVC - Al
EU/1/09/561/002	Κουτιά των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες OPA/Al/PVC - Al
EU/1/09/561/003	Κουτιά των 28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες OPA/Al/PVC - Al
EU/1/09/561/004	Κουτιά των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες OPA/Al/PVC - Al
EU/1/09/561/005	Κουτιά των 50 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες OPA/Al/PVC - Al
EU/1/09/561/006	Κουτιά των 56 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες OPA/Al/PVC - Al
EU/1/09/561/007	Κουτιά των 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες OPA/Al/PVC - Al
EU/1/09/561/008	Κουτιά των 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες OPA/Al/PVC - Al
EU/1/09/561/009	Κουτιά των 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες OPA/Al/PVC - Al
EU/1/09/561/010	Κουτιά των 28x1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης OPA/Al/PVC - Al
EU/1/09/561/011	Κουτιά των 50x1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης OPA/Al/PVC - Al

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Σεπτεμβρίου 2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 8 Μαΐου 2014

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. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παραγωγών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Σλοβενία

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Γερμανία

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Ολλανδία

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

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Το πρόγραμμα υποβολής των ΕΠΠΑ για το Clopidogrel Teva Pharma επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία θα πρέπει να ακολουθεί το πρόγραμμα υποβολής των ΕΠΠΑ για το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς.

- **Σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης**

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας πρέπει να διασφαλίσει ότι το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης, που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.1 της Άδειας Κυκλοφορίας, έχει εγκατασταθεί και λειτουργεί πριν και κατά τη διάρκεια κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά.

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

Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Δεν κατατέθηκε Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου. Η αίτηση είναι βασισμένη σε ένα προϊόν αναφοράς για το οποίο δεν έχουν προσδιοριστεί θέματα σχετικά με την ασφάλεια που να απαιτούν επιπρόσθετες ενέργειες ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

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

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

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

Clopidogrel Teva Pharma 75 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Clopidogrel

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg κλοπιδογρέλη (ως υδροχλωρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει κικέλαιο υδρογονωμένο.

Βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

28x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

50x1 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 στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/561/001	7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/09/561/002	14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/09/561/003	28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/09/561/004	30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/09/561/005	50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/09/561/006	56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/09/561/007	84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/09/561/008	90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/09/561/009	100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/09/561/010	28x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/09/561/011	50x1 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 Teva Pharma 75 mg

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

ΚΥΨΕΛΗ (7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 100 , 50x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Clopidogrel Teva Pharma 75 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Clopidogrel

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

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

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

ΚΥΨΕΛΗ (28x1επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Clopidogrel Teva Pharma 75 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Clopidogrel

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ημερολογιακές ημέρες

Δευ

Τρι

Τετ

Πεμ

Παρ

Σαβ

Κυρ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Clopidogrel Teva Pharma 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Clopidogrel

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

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

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

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

1. Τι είναι το Clopidogrel Teva Pharma και ποια είναι η χρήση του

Το Clopidogrel Teva Pharma περιέχει κλοπιδογρέλη 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 και έτσι μειώνουν τις πιθανότητες σχηματισμού θρόμβων (διαδικασία που ονομάζεται θρόμβωση).

Το Clopidogrel Teva Pharma λαμβάνεται από ενήλικες 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 Teva Pharma 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, ή
- έχετε ιστορικό σοβαρού πόνου στο στήθος γνωστού ως «ασταθή στηθάγχη» ή «έμφραγμα του μυοκαρδίου» (καρδιακό επεισόδιο). 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. Θα πρέπει, επίσης, να σας έχει χορηγηθεί από το γιατρό σας και ακετυλοσαλικυλικό οξύ (μία ουσία που απαντάται σε πολλά φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση από τον πόνο και ως αντιυπερετικά καθώς επίσης και για την πρόληψη θρόμβωσης).
- έχετε ένα μη κανονικό καρδιακό ρυθμό, μια κατάσταση που αποκαλείται «κολπική μαρμαρυγή» και δεν μπορείτε να πάρετε φάρμακα που είναι γνωστά ως «από του στόματος αντιπηκτικά» (ανταγωνιστές βιταμίνης Κ), τα οποία προλαμβάνουν τη δημιουργία νέων θρόμβων και εμποδίζουν τους υπάρχοντες θρόμβους να αυξηθούν. Πρέπει να έχετε ενημερωθεί ότι τα «από του στόματος αντιπηκτικά» είναι πιο αποτελεσματικά από το ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή τη συνδυασμένη χρήση του Clopidogrel Teva Pharma και του ακετυλοσαλικυλικού οξέος γι' αυτή

την κατάσταση. Ο γιατρός σας πρέπει να σας έχει συνταγογραφήσει το Clopidogrel Teva Pharma μαζί με ακετυλοσαλικυλικό οξύ εάν δεν μπορείτε να πάρετε «από του στόματος αντιπηκτικά» και δεν έχετε κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Clopidogrel Teva Pharma

Μην πάρετε το Clopidogrel Teva Pharma

- Σε περίπτωση αλλεργίας στην κλοπιδογρέλη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- 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 Teva Pharma.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

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

- 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 οποιονδήποτε 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 είχατε αλλεργία ή αντίδραση σε οποιοδήποτε φάρμακο που χρησιμοποιείτε για να αντιμετωπίσετε την ασθένειά σας.

Ενώσω παίρνετε το Clopidogrel Teva Pharma:

- 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 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).
- Εάν κοπείτε ή τραυματίζεστε, 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

Μη δίνετε αυτό το φάρμακο στα παιδιά επειδή δεν έχει δράση.

Άλλα φάρμακα και Clopidogrel Teva Pharma

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

Ειδικότερα, θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε

- φάρμακα που ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας όπως:
 - ο από του στόματος αντιπηκτικά, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της πηκτικότητας του αίματος,
 - ο κάποιο μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο, που χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία επώδυνων και/ή φλεγμονωδών καταστάσεων των μυών ή των αρθρώσεων,
 - ο ηπαρίνη ή οποιοδήποτε άλλο ενέσιμο φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση της πηκτικότητας του αίματος,
 - ο τικλοπιδίνη, ένας άλλος αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας,
 - ο 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 ενόχλησεων,
- φλουκοναζόλη ή βοριконаζόλη, φάρμακα για την αντιμετώπιση μυκητιασικών λοιμώξεων,
- εφαβιρένζη, ένα φάρμακο για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των λοιμώξεων του HIV (ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας),
- καρβαμαζεπίνη, φάρμακο για την αντιμετώπιση ορισμένων μορφών επιληψίας,
- μοκλοβεμίδη, φάρμακο για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης,
- ρεπαγλινίδη, φάρμακο για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του διαβήτη,
- πακλιταξέλη, φάρμακο για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου.

Εάν είχατε ένα σοβαρό πόνο στο στήθος (ασταθή στηθάγχη ή καρδιακό επεισόδιο) μπορεί να σας χορηγηθεί Clopidogrel Teva Pharma σε συνδυασμό με 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.

Κύηση και θηλασμός

Είναι προτιμότερο να μην παίρνετε αυτό το φάρμακο κατά τη διάρκεια της κύησης.

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

Δεν πρέπει να θηλάζετε ενώ χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

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

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

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

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

Το Clopidogrel Teva Pharma περιέχει υδρογονωμένο κικέλαιο

Αυτό ενδέχεται να προκαλέσει στομαχική διαταραχή ή διάρροια.

3. Πώς να πάρετε το Clopidogrel Teva Pharma

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, περιλαμβανομένης εκείνης για τους ασθενείς με μια ασθένεια που ονομάζεται «κολπική μαρμαρυγή» (μη κανονικός καρδιακός ρυθμός), είναι ένα δισκίο Clopidogrel Teva Pharma των 75 mg την ημέρα, το οποίο πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα με ή χωρίς τροφή και την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Εάν έχετε εμφανίσει σοβαρό πόνο στο στήθος (ασταθή στηθάγχη ή καρδιακό επεισόδιο), ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει τη δόση των 300 mg Clopidogrel Teva Pharma (4 δισκία των 75 mg) μία φορά και μόνο κατά την έναρξη της θεραπείας. Στη συνέχεια, η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο Clopidogrel Teva Pharma των 75 mg την ημέρα όπως περιγράφεται παραπάνω.

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

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Clopidogrel Teva Pharma 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 Teva Pharma

Αν ξεχάσετε να λάβετε μία δόση Clopidogrel Teva Pharma 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 τη συσκευασία των 28x1 δισκίων μπορείτε να ελέγξετε την ημέρα που πήρατε το τελευταίο δισκίο αν κοιτάξετε το ημερολόγιο που είναι τυπωμένο στην κυψέλη.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Clopidogrel Teva Pharma

Μη διακόπτετε την αγωγή εκτός και αν σας πει ο γιατρός σας να το κάνετε. Επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν το σταματήσετε.

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 αναφερθεί με το Clopidogrel Teva Pharma 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 Teva Pharma

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

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

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

Διάρροια, κοιλιακός πόνος, δυσπεψία ή καύσος.

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

Πονοκέφαλος, έλκος στομάχου, έμετος, 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 1.000 άτομα):

Ψιγγος, διογκωμένο στήθος στους άνδρες.

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

Έκτερος· σοβαρός κοιλιακός πόνος με ή χωρίς οσφυαλγία· τυρετός· 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 στο στόμα (στοματίτιδα)· πτώση της αρτηριακής πίεσης· σύγχυση· παραισθήσεις· πόνος στις αρθρώσεις· μυϊκός πόνος· αλλαγές στη γεύση των τροφών.

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

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

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

5. Πώς να φυλάσσεται το Clopidogrel Teva Pharma

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 ένδειξη "ΛΗΞΗ". Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

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

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

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Clopidogrel Teva Pharma

Η δραστική ουσία είναι η κλοπιδογρέλη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg κλοπιδογρέλη (ως υδροχλωρικό άλας).

Τα άλλα συστατικά είναι (βλ. παράγραφο 2 «Το Clopidogrel Teva Pharma περιέχει υδρογονωμένο κικέλαιο»):

- Πυρήνας δισκίου: κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, άνδρο κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου, κροσποβιδόνη (τύπου Α), πολυαιθυλενογλυκόλη 6000 και κικέλαιο υδρογονωμένο
- Επικάλυψη δισκίου: Πολυβινυλαλκοόλη, τιτανίου διοξείδιο (E171), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), τάλκης και πολυαιθυλενογλυκόλη 3000.

Εμφάνιση του Clopidogrel Teva Pharma και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι ροζ, στρογγυλά και ελαφρώς κυρτά.

Διατίθενται σε κουτιά που περιέχουν 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 και 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία συσκευασμένα σε κυψέλες ή κουτιά που περιέχουν 28x1 και 50x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία συσκευασμένα σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν στην αγορά όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Ολλανδία

Παραγωγοί

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Γερμανία
Pharmachemie B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Ολλανδία

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Тева Фармасијутикълс България ЕООД
Tel: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 731 402 02

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: (+49) 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

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

España

TEVA PHARMA, S.L.U
Tel: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l
Tel: +(39) 028917981

Κύπρος

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

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: 47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43/1/97007-0

Polska

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

Portugal

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

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44(0) 1977 628500

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον.

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