

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Clopidogrel Viatris 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 με γνωστές δράσεις:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2,5 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ροζ, στρογγυλά, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

*Δευτερογενής πρόληψη αθηρωθρομβωτικών 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 υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που υποβάλλονται σε τοποθέτηση stent) ή σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται συντηρητικά και είναι κατάλληλοι να λάβουν θρομβολυτική/ινωδολυτική αγωγή.

*Σε ασθενείς με μετρίου έως υψηλού κινδύνου Παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο (ΠΙΕ) ή έλασσον Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΙΑΕΕ)*

Η κλοπιδογρέλη σε συνδυασμό με ΑΣΟ ενδείκνυται σε:

- Ενήλικες ασθενείς με μετρίου έως υψηλού κινδύνου ΠΙΕ (βαθμολογία ABCD21  $\geq$  4) ή έλασσον ΙΑΕΕ (NIHSS2  $\leq$  3) εντός 24 ωρών από το ΠΙΕ ή το ΙΑΕΕ.

<sup>1</sup> Ηλικία, Αρτηριακή πίεση, Κλινικά χαρακτηριστικά, Διάρκεια και διάγνωση Σακχαρώδους Διαβήτη

<sup>2</sup> Κλίμακα Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου Εθνικών Ιδρυμάτων Υγείας

#### *Πρόληψη αθηροθρομβωτικών και θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε κοιλιακή μαρμαρυγή*

- Σε ενήλικες ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που έχουν τουλάχιστον ένα παράγοντα κινδύνου για αγγειακά συμβάματα, που δεν είναι δυνατό να πάρουν θεραπεία με ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (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 παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην 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 ή 600 mg. Η εφάπαξ δόση φόρτισης των 600 mg θα μπορούσε να χορηγείται σε ασθενείς ηλικίας < 75 ετών όταν προβλέπεται διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (βλ. παράγραφο 4.4). Η θεραπεία με κλοπιδογρέλη θα πρέπει 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:
    - Σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται συντηρητικά, κατάλληλοι για θρομβολυτική/ινωδολυτική αγωγή, 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 ιατρικώς θεραπευόμενους 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).
    - Όταν πρόκειται να πραγματοποιηθεί διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI):
      - Η θεραπεία με κλοπιδογρέλη θα πρέπει να ξεκινά με μια εφάπαξ δόση φόρτισης 600 mg σε ασθενείς που υποβάλλονται σε πρωτογενή PCI και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI περισσότερο από 24 ώρες από την λήψη ινωδολυτικής αγωγής. Σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών, τα 600 mg LD θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).
      - Η θεραπεία με κλοπιδογρέλη εφάπαξ δόσης φόρτισης 300 mg θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI εντός 24 ωρών από την λήψη ινωδολυτικής αγωγής.
- Η θεραπεία με κλοπιδογρέλη θα πρέπει να συνεχίζεται στα 75 mg μία φορά την ημέρα με ΑΣΟ 75 mg – 100 mg ημερησίως. Η συνδυασμένη θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά το συντομότερο δυνατόν μετά την έναρξη των συμπτωμάτων και να συνεχίζεται έως και 12 μήνες (βλ. παράγραφο 5.1).

Ενήλικες ασθενείς με μετρίου έως υψηλού κινδύνου ΠΙΕ ή έλασσον ΙΑΕΕ:

Σε ενήλικες ασθενείς με μετρίου έως υψηλού κινδύνου ΠΙΕ (βαθμολογία ABCD2  $\geq 4$ ) ή έλασσον ΙΑΕΕ (NIHSS  $\leq 3$ ) θα πρέπει να χορηγείται μία δόση φόρτισης κλοπιδογρέλης 300 mg

ακολουθούμενη από δόση κλοπιδογρέλης 75 mg άπαξ ημερησίως και ΑΣΟ (75 mg -100 mg άπαξ ημερησίως). Η θεραπεία με κλοπιδογρέλη και ΑΣΟ θα πρέπει να ξεκινά εντός 24 ωρών από το επεισόδιο και να συνεχίζεται για 21 ημέρες ακολουθούμενη από μονή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία.

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.

### Ειδικοί πληθυσμοί

- **Ηλικιωμένοι ασθενείς**  
Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (ασταθής στηθάγχη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q):
  - Η εφάπαξ δόση φόρτισης των 600 mg θα μπορούσε να χορηγείται σε ασθενείς όταν προβλέπεται διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (βλ. παράγραφο 4.4).  
Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST:
  - Σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται συντηρητικά κατάλληλοι για θρομβολυτική/ινωδολυτική αγωγή: σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών η θεραπεία με κλοπιδογρέλη θα πρέπει να ξεκινά χωρίς μία εφάπαξ δόση φόρτισης.  
Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε πρωτογενή PCI και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI περισσότερο από 24 ώρες από την λήψη ινωδολυτικής αγωγής:
  - Σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών, τα 600 mg LD θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).
- **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

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 2 ή 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 ισχυρούς επαγωγείς του CYP2C19 ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με κίνδυνο αιμορραγίας όπως η πεντοξιφυλλίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, η τριπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (κλοπιδογρέλη + ΑΣΟ + διπυριδαμόλη) για τη δευτερογενή πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου δεν συνιστάται σε ασθενείς με οξύ μη καρδιοεμβολικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΤΙΑ (βλ. παράγραφο 4.5 και παράγραφο 4.8). 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 οδοντίατρους 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 αιμορραγίσουν (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' ό,τι συνήθως προκειμένου να σταματήσει η αιμορραγία και ότι θα πρέπει να αναφέρουν οποιαδήποτε ασυνήθιστη (ως προς την εντόπιση ή τη διάρκεια) αιμορραγία στο γιατρό τους.

Η χρήση της εφάπαξ δόσης φόρτισης των 600 mg κλοπιδογρέλης δεν συνιστάται σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος και ηλικίας  $\geq 75$  ετών λόγω αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας σε αυτόν τον πληθυσμό.

Λόγω των περιορισμένων κλινικών δεδομένων σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών με STEMI PCI και του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, η χρήση εφάπαξ δόσης φόρτισης κλοπιδογρέλης των 600 mg θα πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά από εξατομικευμένη αξιολόγηση του κινδύνου αιμορραγίας του ασθενούς από τον ιατρό.

#### *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*

- *Έναρξη της θεραπείας*
  - Σε ασθενείς με οξύ έλασσον ΙΑΕΕ ή μετρίου έως υψηλού κινδύνου ΠΠΕ, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (κλοπιδογρέλη και ΑΣΟ) θα πρέπει να ξεκινά το αργότερο 24 ώρες μετά την εμφάνιση του επεισοδίου.
  - Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την αναλογία οφέλους-κινδύνου της βραχυχρόνιας διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας σε ασθενείς με οξύ έλασσον ΙΑΕΕ ή μετρίου έως υψηλού κινδύνου ΠΠΕ, με ιστορικό (μη τραυματικής) ενδοκράνιας αιμορραγίας.
  - Σε ασθενείς με μη έλασσον ΙΑΕΕ, η μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη θα πρέπει να ξεκινά μόνο μετά τις πρώτες 7 ημέρες από το επεισόδιο.
- *Ασθενείς με μη έλασσον ΙΑΕΕ (NIHSS >4)*  
Λόγω έλλειψης δεδομένων, η χρήση διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.1).
- *Πρόσφατο έλασσον ΙΑΕΕ ή μέτριου έως υψηλού κινδύνου ΠΠΕ σε ασθενείς για τους οποίους ενδείκνυται ή προγραμματίζεται παρέμβαση*

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας σε ασθενείς για τους οποίους ενδείκνυται ενδαρτηρεκτομή καρωτίδας ή ενδαγγειακή θρομβεκτομή, ή σε ασθενείς για τους οποίους έχει προγραμματιστεί θρομβόλυση ή αντιπηκτική θεραπεία. Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία δεν συνιστάται σε αυτές τις καταστάσεις.

#### *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).

Η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επάγουν τη δράση του CYP2C19 αναμένεται να οδηγήσουν σε αυξημένα επίπεδα φαρμάκου του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης και θα μπορούσαν να ενισχύσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Προληπτικά, η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων CYP2C19 θα πρέπει να αποθαρρύνεται (βλ. Παράγραφο 4.5).

#### *Υποστρώματα του CYP2C8*

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

#### *Διασταυρούμενες αντιδράσεις μεταξύ θειενοπυριδινών*

Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται για ιστορικό υπερευαισθησίας σε θειενοπυριδίνες (όπως κλοπιδογρέλη, τικλοπιδίνη, πρασουγρέλη), δεδομένου ότι έχει αναφερθεί διασταυρούμενη αντίδραση ανάμεσα σε θειενοπυριδίνες (βλ. παράγραφο 4.8). Οι θειενοπυριδίνες ενδέχεται να προκαλέσουν ήπιες έως σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις όπως εξάνθημα, αγγειοοίδημα ή αιματολογικές διασταυρούμενες αντιδράσεις όπως θρομβοπενία και ουδετεροπενία. Οι ασθενείς που είχαν αναπτύξει προηγούμενη

αλλεργική αντίδραση και/ή αιματολογική αντίδραση σε μία θειενοπυριδίνη ενδέχεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της ίδιας ή άλλης αντίδρασης σε κάποια άλλη θειενοπυριδίνη. Συνιστάται παρακολούθηση των ασθενών με γνωστή αλλεργία στις θειενοπυριδίνες για σημεία υπερευαισθησίας.

#### *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 Viatris περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

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

*Αναστολείς των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa:* 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). 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 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 συγχωρηγήθηκαν 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 συγχωρηγούνται 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:*

*Επαγωγείς του CYP2C19*

Δεδομένου ότι η κλοπιδογρέλη μεταβολίζεται μερικώς στον ενεργό μεταβολίτη της από το CYP2C19, η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επάγουν τη δραστηριότητα αυτού του ενζύμου αναμένεται να οδηγήσουν σε αυξημένα επίπεδα φαρμάκου του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης.

Η ριφαμπικίνη επάγει έντονα το CYP2C19, με αποτέλεσμα τόσο την αύξηση του επιπέδου του ενεργού μεταβολίτη κλοπιδογρέλης όσο και την αναστολή των αιμοπεταλίων, γεγονός που ειδικότερα μπορεί να ενισχύσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Για προληπτικούς λόγους, η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων CYP2C19 θα πρέπει να αποθαρρύνεται (βλ. παράγραφο 4.4).

*Αναστολείς του CYP2C19*

Επειδή η κλοπιδογρέλη μεταβολίζεται εν μέρει μέσω του CYP2C19 για να προκύψει ο δραστηνός μεταβολίτης της, η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν τη δράση αυτού του ενζύμου αναμένεται ότι θα έχει ως αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα του δραστηνός μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης. Η κλινική συσχέτιση της αλληλεπίδρασης αυτής είναι αβέβαιη. Ως προφύλαξη, η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών ή μέτρων 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 μοκλοβεμίδα, τη βορικοναζόλη, τη φλουκοναζόλη, την τικλοπιδίνη, την καρβαμαζεπίνη και την εφαβιρένζη.

*Αναστολείς της Αντλίας Πρωτονίων (ΑΑΠ):*

Η χορήγηση 80 mg ομεπραζόλης εφάπαξ ημερησίως, είτε στον ίδιο χρόνο με την κλοπιδογρέλη, είτε με 12 ώρες μεταξύ των χορηγήσεων των δύο φαρμάκων, μείωσε την έκθεση του δραστηνός 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 συμβλήματα 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 δραστηνός 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 H<sub>2</sub> αποκλειστές ή τα αντιόξινα επηρεάζουν την αντιαιμοπεταλιακή δράση της κλοπιδογρέλης.

Ενισχυμένη αντιρετροϊκή θεραπεία (ART): Οι ασθενείς με HIV που υποβάλλονται σε ενισχυμένη αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης αγγειακών συμβαμάτων.

Έχει παρατηρηθεί σημαντική μείωση της αναστολής των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με HIV που έλαβαν θεραπεία με ριτοναβίρη ή με κομπισιστάτη - ενισχυμένη ART θεραπεία. Παρόλο που η κλινική συνάφεια αυτών των ευρημάτων είναι αβέβαιη, υπήρξαν αυθόρμητες αναφορές ασθενών με HIV που υποβλήθηκαν σε αγωγή με ριτοναβίρη, ενισχυμένη ART, οι οποίοι εμφάνισαν επαναστένωση μετά από τη λύση της απόφραξης ή μετά από θρομβωτικό σύμβαμα υπό προγραμματισμένης θεραπείας φόρτισης με κλοπιδογρέλη. Η μέση αναστολή των αιμοπεταλίων μπορεί να μειωθεί με την ταυτόχρονη χρήση κλοπιδογρέλης και ριτοναβίρης. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση κλοπιδογρέλης με ενισχυμένη ART θεραπεία θα πρέπει να αποθαρρυνθεί.

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 φαινοτοϊνή 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 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.

Όπως και με άλλους από του στόματος αναστολείς P2Y<sub>12</sub>, η συγχωρήγηση αγωνιστών οπιοειδών έχει τη δυνατότητα να καθυστερήσει και να μειώσει την απορρόφηση της κλοπιδογρέλης πιθανώς λόγω της βραδείας γαστρικής κένωσης. Η κλινική σημασία δεν είναι γνωστή. Εξετάστε τη χρήση ενός παρεντερικού αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που απαιτούν συγχωρήγηση μορφίνης ή άλλων αγωνιστών οπιοειδών.

Ροσουβαστατίνη: Η κλοπιδογρέλη έχει δείχθει ότι αυξάνει την έκθεση στη ροσουβαστατίνη σε ασθενείς κατά 2 φορές (AUC) και 1,3 φορές ( $C_{max}$ ) μετά τη χορήγηση δόσης κλοπιδογρέλης 300 mg και κατά 1,4 φορές (AUC) χωρίς επίδραση στη  $C_{max}$  μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση μιας δόσης κλοπιδογρέλης 75 mg.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### *Κύηση*

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 το Clopidogrel Viatrix.

##### *Γονιμότητα*

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

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

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

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### *Περίληψη του προφίλ ασφάλειας*

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 συνδεόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις μελέτες CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT και ACTIVE-A περιγράφονται παρακάτω. Επί πλέον της εμπειρίας από τις κλινικές μελέτες, ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί αυθορμητως.

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 την κλοπιδογρέλη με ΑΣΟ και 6,3% για το 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 εξωκρανιακής 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 ενδοκρανιακής 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.

Στην μελέτη TARDIS, οι ασθενείς με πρόσφατο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο που έλαβαν εντατική αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με τρία φαρμακευτικά προϊόντα (ΑΣΟ + κλοπιδογρέλη + διπυριδαμόλη) εμφάνισαν περισσότερη αιμορραγία και αιμορραγία μεγαλύτερης σοβαρότητας σε σύγκριση είτε με μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη είτε με συνδυασμό ΑΣΟ και διπυριδαμόλης (προσαρμοσμένο κοινό OR 2,54, 95% CI 2,05-3,16,  $p < 0,0001$ ).

#### *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 ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ) όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ) σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ) 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.

| <b>Κατηγορία Οργανικό Σύστημα</b>                        | <b>Συχνές</b> | <b>Όχι συχνές</b>                    | <b>Σπάνιες</b>                                                | <b>Πολύ σπάνιες, μη γνωστές*</b>                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος |               | Θρομβοπενία, λευκοπενία, ηωσινοφιλία | Ουδετεροπενία, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής ουδετεροπενίας | Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) (βλ. παράγραφο 4.4), απλαστική αναιμία, πανκυτταροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, σοβαρή θρομβοπενία, επίκτητη αιμοφιλία Α, κοκκιοκυτταροπενία, αναιμία |
| Καρδιακές διαταραχές                                     |               |                                      |                                                               | Σύνδρομο Kounis (αγγειοσπαστική αλλεργική στηθάγχη/αλλεργικό έμφραγμα του μυοκαρδίου) στο πλαίσιο αντίδρασης υπερευαισθησίας λόγω της κλοπιδογρέλης*                                     |

| Κατηγορία<br>Οργανικό<br>Σύστημα                                                     | Συχνές   | Όχι συχνές                                                                                                                              | Σπάνιες | Πολύ σπάνιες, μη<br>γνωστές*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Διαταραχές του<br>ανοσοποιητικού<br>συστήματος                                       |          |                                                                                                                                         |         | Ορονοσία,<br>αναφυλακτοειδείς<br>αντιδράσεις,<br>φαρμακευτική<br>υπερευαισθησία λόγω<br>διασταυρούμενης<br>αντίδρασης ανάμεσα σε<br>θειενοπυριδίνες (όπως<br>τικλοπιδίνη,<br>πρασουγρέλη) (βλ.<br>παράγραφο 4.4*),<br>αυτοάνοσο σύνδρομο<br>κατά ινσουλίνης, που<br>μπορεί να οδηγήσει σε<br>σοβαρή υπογλυκαιμία,<br>ιδιαίτερα σε ασθενείς με<br>υπότυπο HLA DRA4<br>(πιο συχνό στον<br>ιαπωνικό πληθυσμό)* |
| Ψυχιατρικές<br>διαταραχές                                                            |          |                                                                                                                                         |         | Ψευδαισθήσεις,<br>σύγχυση                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Διαταραχές του<br>νευρικού<br>συστήματος                                             |          | Ενδοκρανιακή<br>αιμορραγία<br>(αναφέρθηκαν<br>ορισμένες<br>περιπτώσεις με<br>θανατηφόρο<br>έκβαση),<br>κεφαλαλγία,<br>παραισθησία, ζάλη |         | Διαταραχές της γεύσης,<br>αγευσία                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Οφθαλμικές<br>διαταραχές                                                             |          | Αιμορραγίες του<br>οφθαλμού<br>(επιπεφυκότος,<br>ενδοφθάλμια,<br>αμφιβληστροειδούς)                                                     |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Διαταραχές του<br>ωτός και του<br>λαβυρίνθου                                         |          |                                                                                                                                         | Ήλιγγος |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Αγγειακές<br>διαταραχές                                                              | Αιμάτωμα |                                                                                                                                         |         | Σοβαρή αιμορραγία,<br>αιμορραγία από το<br>εγχειρητικό τραύμα,<br>αγγειίτιδα, υπόταση                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Διαταραχές του<br>αναπνευστικού<br>συστήματος, του<br>θώρακα και του<br>μεσοθωρακίου | Επίσταξη |                                                                                                                                         |         | Αιμορραγία από την<br>αναπνευστική οδό<br>(αιμόπτυση, πνευμονική<br>αιμορραγία),<br>βρογχόσπασμος,<br>διάμεση πνευμονίτιδα,<br>ηωσινοφιλική<br>πνευμονία                                                                                                                                                                                                                                                    |

| Κατηγορία<br>Οργανικό<br>Σύστημα                                             | Συχνές                                                                                          | Όχι συχνές                                                                                                      | Σπάνιες                              | Πολύ σπάνιες, μη<br>γνωστές*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Διαταραχές του<br>γαστρεντερικού                                             | Αιμορραγία<br>του<br>γαστρεντερι-<br>κού σωλήνα,<br>διάρροια,<br>κοιλιακό<br>άλγος,<br>δυσπεψία | Γαστρικό έλκος και<br>δωδεκαδακτυλικό<br>έλκος, γαστρίτιδα,<br>έμετος, ναυτία,<br>δυσκοιλιότητα,<br>μετεωρισμός | Οπισθοπεριτον<br>αϊ-κή<br>αιμορραγία | Γαστρεντερική και<br>οπισθοπεριτοναϊκή<br>αιμορραγία με<br>θανατηφόρο έκβαση,<br>παγκρεατίτιδα, κολίτιδα<br>(συμπεριλαμβανο-<br>μένης της ελκώδους ή<br>λεμφοκυτταρικής<br>κολίτιδας), στοματίτιδα                                                                                                                                                                                                                                  |
| Διαταραχές του<br>ήπατος και των<br>χοληφόρων                                |                                                                                                 |                                                                                                                 |                                      | Οξεία ηπατική<br>ανεπάρκεια, ηπατίτιδα,<br>μη φυσιολογικές<br>δοκιμασίες ηπατικής<br>λειτουργίας                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Διαταραχές του<br>δέρματος και του<br>υποδόριου ιστού                        | Μώλωπας                                                                                         | Εξάνθημα,<br>κνησμός,<br>αιμορραγία από το<br>δέρμα (πορφύρα)                                                   |                                      | Πομφολυγώδης<br>δερματίτιδα (τοξική<br>επιδερμική νεκρόλυση,<br>σύνδρομο Stevens-<br>Johnson, πολύμορφο<br>ερύθημα, οξεία<br>γενικευμένη<br>εξανθηματική<br>φλυκταίνωση (AGEP)),<br>αγγειοοίδημα,<br>σύνδρομο<br>φαρμακοεπαγόμενης<br>υπερευαισθησίας,<br>φαρμακευτικό εξάνθημα<br>με ηωσινοφιλία και<br>συστηματικά<br>συμπτώματα (DRESS),<br>ερυθηματώδεις ή<br>αποφολιδωτικό<br>εξάνθημα, κνίδωση,<br>έκζεμα, ομαλός<br>λειχήνας |
| Διαταραχές<br>αναπαραγωγικού<br>συστήματος και<br>μαστών                     |                                                                                                 |                                                                                                                 | Γυναικομαστία                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Διαταραχές του<br>μυοσκελετικού<br>συστήματος και<br>του συνδετικού<br>ιστού |                                                                                                 |                                                                                                                 |                                      | Μυοσκελετική<br>αιμορραγία (αίμαρθρο),<br>αρθρίτιδα, αρθραλγία,<br>μυαλγία                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Διαταραχές των<br>νεφρών και των<br>ουροφόρων<br>οδών                        |                                                                                                 | Αιματουρία                                                                                                      |                                      | Σπειραματονεφρίτιδα,<br>αυξημένη κρεατινίνη<br>αίματος                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Γενικές<br>διαταραχές και<br>καταστάσεις της<br>οδού χορήγησης               | Αιμορραγία<br>στη θέση<br>παρακέντη-<br>σης                                                     |                                                                                                                 |                                      | Πυρετός                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| Κατηγορία<br>Οργανικό<br>Σύστημα | Συχνές | Όχι συχνές                                                                                                | Σπάνιες | Πολύ σπάνιες, μη<br>γνωστές* |
|----------------------------------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------------|
| Παρακλινικές<br>εξετάσεις        |        | Παρατεταμένος<br>χρόνος ροής,<br>μειωμένος αριθμός<br>ουδετερόφιλων,<br>μειωμένος αριθμός<br>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 οποιοσδήποτε 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 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.

#### *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 P2Y<sub>12</sub> 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 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.

#### *Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης έχει αξιολογηθεί σε 7 διπλές-τυφλές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν πάνω από 100.000 ασθενείς: η CAPRIE, μία μελέτη σύγκρισης της κλοπιδογρέλης έναντι του ΑΣΟ και οι CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT και ACTIVE-A μελέτες σύγκρισης της κλοπιδογρέλης έναντι εικονικού φαρμάκου, όπου και τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με ΑΣΟ και άλλη συγκεκριμένη θεραπεία.

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

Η μελέτη CAPRIE συμπεριέλαβε 19.185 ασθενείς με αρτηριοθρόμβωση, που είχε εκδηλωθεί με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου (< 35 ημέρες), πρόσφατο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (μεταξύ 7 ημέρες και 6 μήνες) 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  $\leq 75$  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.

#### *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 συγχωρήγηση ηπαρίνης.

Ο αριθμός των ασθενών που αξιολογήθηκαν ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο [θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI), ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο] ήταν 582 (9,3%) στην ομάδα της κλοπιδογρέλης 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%) 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 στατιστικά 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. ασταθή στηθάγχη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q, χαμηλό έως υψηλό κίνδυνο, ύπαρξη διαβήτη, ανάγκη επέμβασης επαναγγείωσης, ηλικία, φύλο, κ.λπ.) ήταν σύμφωνα με τα αποτελέσματα της πρωταρχικής ανάλυσης. Συγκεκριμένα, σε μία post-hoc ανάλυση 2.172 ασθενών (17% του συνολικού πληθυσμού ασθενών της μελέτης CURE), οι οποίοι υποβλήθηκαν σε τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent) (Stent-CURE), τα δεδομένα έδειξαν ότι, όταν η κλοπιδογρέλη συγκρίνεται με το εικονικό φάρμακο, καταδεικνύεται σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου (RRR) κατά 26,2% στους ασθενείς που ελάμβαναν κλοπιδογρέλη ως προς το σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο (θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) και επίσης 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 οξέως ή χρονίως για καρδιαγγειακά νοσήματα (όπως ηπαρίνη/ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (HMMB), ανταγωνιστές υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa, υπολιπιδαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα, β-αναστολές, και αναστολές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτασίνης). Η αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από τη δόση του ΑΣΟ (75-325 mg μία φορά ημερησίως).

#### Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST

Σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI), η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης έχουν αξιολογηθεί σε δύο τυχαιοποιημένες,

ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διπλές-τυφλές μελέτες, την CLARITY, σε μία προοπτική ανάλυση υποομάδας της CLARITY (CLARITY PCI), καθώς και στην 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  $\geq 65$  ετών. Ένα σύνολο 99,7% των ασθενών έλαβε ινωδολυτικά (ινωδο-ειδικά: 68,7%, μη ινωδο-ειδικά: 31,1%), 89,5% ηπαρίνη, 78,7%  $\beta$ -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 ανάλυση υποομάδας **CLARITY PCI** συμπεριέλαβε 1.863 ασθενείς με STEMI που υποβλήθηκαν σε PCI. Οι ασθενείς που έλαβαν δόση φόρτισης (LD) κλοπιδογρέλης 300 mg (n = 933) είχαν σημαντική μείωση στην επίπτωση θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας, EM ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου μετά από PCI σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο (n = 930) (3,6% με προκαταρκτική αγωγή με κλοπιδογρέλη έναντι 6,2% με εικονικό φάρμακο, OR: 0,54, 95% CI: 0,35-0,85,  $p = 0,008$ ). Οι ασθενείς που έλαβαν LD κλοπιδογρέλης 300 mg είχαν σημαντική μείωση στην επίπτωση θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας, EM ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά τη διάρκεια των 30 ημερών μετά την PCI σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο (7,5% με προκαταρκτική αγωγή με κλοπιδογρέλη έναντι 12,0% με εικονικό φάρμακο, OR: 0,59, 95% CI: 0,43-0,81,  $p = 0,001$ ). Ωστόσο, όταν αυτό το σύνθετο καταληκτικό σημείο αξιολογήθηκε στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης CLARITY δεν ήταν στατιστικά σημαντικό ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στα ποσοστά μείζονος ή ελάσσονος αιμορραγίας μεταξύ των δύο θεραπειών (2,0% με προκαταρκτική αγωγή με κλοπιδογρέλη έναντι 1,9% με εικονικό φάρμακο,  $p > 0,99$ ). Τα ευρήματα αυτής της ανάλυσης υποστηρίζουν την πρώιμη χρήση δόσης φόρτισης κλοπιδογρέλης σε STEMI και τη στρατηγική της τακτικής χρήσης προκαταρκτικής αγωγής με κλοπιδογρέλη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI.

Η δοκιμή COMMIT με παραγοντικό σχεδιασμό 2x2 συμπεριέλαβε 45.852 ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν εντός 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων υποψία εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάλογες ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις (π.χ. ανάσπαση ST, κατάσπαση ST ή αριστερό σκελικό αποκλεισμό). Οι ασθενείς έλαβαν κλοπιδογρέλη (75 mg/ημέρα, n=22.961) 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 οποιαδήποτε αιτία και η πρώτη εμφάνιση επανέμφραξης, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή θανάτου. Ο πληθυσμός περιελάμβανε 27,8% γυναίκες, 58,4% ασθενείς  $> 60$  ετών (26%  $> 70$  ετών) και 54,5% ασθενείς που λάμβαναν ινωδολυτικά.

Η κλοπιδογρέλη 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.

Κλοπιδογρέλη εφάπαξ δόσης φόρτισης 600 mg σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο που υποβάλλονται σε PCI

**CURRENT-OASIS-7** (*Χρήση Βέλτιστης Δόσης Κλοπιδογρέλης και Ασπιρίνης για τη Μείωση των Επαναλαμβανόμενων Συμβάντων Έβδομος Οργανισμός για την Αξιολόγηση Στρατηγικών σε Ισχαιμικά Σύνδρομα*)

Αυτή η τυχαιοποιημένη παραγοντική μελέτη συμπεριλάμβανε 25.086 ανθρώπους με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) που προορίζονταν για πρωτογενή PCI. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε διπλή δόση (600 mg την Ημέρα 1, έπειτα 150 mg τις Ημέρες 2–7, έπειτα 75 mg ημερησίως) ή σε κανονική δόση (300 mg την Ημέρα 1, έπειτα 75 mg ημερησίως) κλοπιδογρέλης, και σε υψηλή δόση (300–325 mg ημερησίως) ή σε χαμηλή δόση (75–100 mg ημερησίως) ΑΣΟ. Οι 24.835 εγγεγραμμένοι ασθενείς με ΟΣΣ υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία και οι 17.263 έλαβαν PCI. Μεταξύ των 17.263 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με PCI, σε σύγκριση με την κανονική δόση, η διπλή δόση κλοπιδογρέλης μείωσε το ποσοστό του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου (3,9% έναντι 4,5% προσαρμοσμένου HR = 0,86, 95% CI 0,74–0,99,  $p = 0,039$ ) και μείωσε σημαντικά τη θρόμβωση του stent (1,6% έναντι 2,3%, HR: 0,68, 95% CI: 0,55–0,85,  $p = 0,001$ ). Η μείζονα αιμορραγία ήταν πιο συχνή με την διπλή δόση από ό,τι με την κανονική δόση κλοπιδογρέλης (1,6% έναντι 1,1%, HR = 1,41, 95% CI 1,09–1,83,  $p = 0,009$ ). Σε αυτή τη μελέτη, η εφάπαξ δόση φόρτισης κλοπιδογρέλης 600 mg έδειξε σταθερή αποτελεσματικότητα σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών και σε ασθενείς ηλικίας  $< 75$  ετών.

**ARMYDA-6 MI** (*Η Αντιαιμοπεταλιακή Θεραπεία για μείωση της Μυοσκελετικής Βλάβης κατά την Αγγειοπλαστική - Έμφραγμα του Μυοκαρδίου*)

Αυτή η τυχαιοποιημένη, προοπτική, διεθνής, πολυκεντρική μελέτη αξιολόγησε την προ-θεραπεία με 600 mg έναντι 300 mg κλοπιδογρέλης LD στο πλαίσιο επείγοντος PCI για STEMI. Οι ασθενείς έλαβαν κλοπιδογρέλη 600 mg LD ( $n = 103$ ) ή κλοπιδογρέλη 300 mg LD ( $n = 98$ ) πριν από την PCI και στη συνέχεια συνταγογραφήθηκαν 75 mg/ημέρα από την επομένη της PCI έως 1 έτος. Οι ασθενείς που έλαβαν 600 mg LD κλοπιδογρέλης είχαν σημαντικά μειωμένο μέγεθος εμφράγματος σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν LD 300 mg. Υπήρξε λιγότερο συχνή θρομβόλυση σε Βαθμού ροής MI  $< 3$  μετά από PCI σε 600 mg LD (5,8% έναντι 16,3%,  $p = 0,031$ ), βελτιωμένο LVEF στο εξιτήριο ( $52,1 \pm 9,5\%$  έναντι  $48,8 \pm 11,3\%$ ,  $p = 0,026$ ) και τα μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα 30 ημερών ήταν λιγότερα (5,8% έναντι 15%,  $p = 0,049$ ). Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της αιμορραγίας ή των επιπλοκών της θέσης εισόδου (δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία την Ημέρα 30).

**HORIZONS-AMI** (*Εναρμόνιση Αποτελεσμάτων με Επαναγγείωση και Stents στο Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου*)

Αυτή η εκ των υστέρων μελέτη ανάλυσης διεξήχθη για να αξιολογήσει εάν η LD 600 mg κλοπιδογρέλης παρέχει ταχύτερη και μεγαλύτερη αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Η ανάλυση εξέτασε την επίδραση μιας LD 600 mg σε σύγκριση με 300 mg στα κλινικά αποτελέσματα 30 ημερών σε 3.311 ασθενείς από την κύρια δοκιμή ( $n = 1.153$ , ομάδα 300 mg LD,  $n = 2.158$ , ομάδα 600 mg LD) πριν από τον καρδιακό καθετηριασμό ακολουθούμενη από δόση 75 mg/ημέρα για  $\geq 6$  μήνες μετά το εξιτήριο. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντικά χαμηλότερα μη προσαρμοσμένα ποσοστά θνησιμότητας 30 ημερών (1,9% έναντι 3,1%,  $p = 0,03$ ), επανεμφράγηση (1,3% έναντι 2,3%,  $p = 0,02$ ) και οριστική ή πιθανή θρόμβωση stent (1,7% έναντι 2,8%,  $p = 0,04$ ) με την 600 mg LD χωρίς υψηλότερα ποσοστά αιμορραγίας. Με πολυμεταβλητή ανάλυση, μία 600 mg LD ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας χαμηλότερων ποσοστών μείζονων ανεπιθύμητων καρδιακών συμβάντων 30 ημερών (HR: 0,72 [95% CI: 0,53–0,98],  $p = 0,04$ ). Το ποσοστό μείζονος αιμορραγίας (μη σχετιζόμενο με το CABG) ήταν 6,1% στην ομάδα των 600 mg LD και 9,4% στην ομάδα των 300 mg LD ( $p = 0,0005$ ). Το ποσοστό ελάσσονος αιμορραγίας ήταν 11,3% στην ομάδα των 600 mg LD και 13,8% στην ομάδα των 300 mg LD ( $p = 0,03$ ).

## Μακροχρόνια (12 μήνες) αγωγή με κλοπιδογρέλη μαζί με ΑΣΟ σε ασθενείς με STEMI μετά από PCI

### **CREDO** (*Κλοπιδογρέλη για τη Μείωση των Ανεπιθύμητων Συμβάντων κατά τη Διάρκεια της Παρακολούθησης*)

Αυτή η τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διενεργήθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες και στον Καναδά για την αξιολόγηση του οφέλους της μακροχρόνιας (12 μήνες) αγωγής με κλοπιδογρέλη μετά από PCI. Τυχαιοποιήθηκαν 2.116 ασθενείς σε λήψη LD κλοπιδογρέλης 300 mg (n = 1.053) ή εικονικού φαρμάκου (n = 1.063) 3 έως 24 ώρες πριν από PCI. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν επίσης 325 mg ασπιρίνης. Στη συνέχεια, όλοι οι ασθενείς έλαβαν κλοπιδογρέλη 75 mg/ημέρα έως την Ημέρα 28 και στις δύο ομάδες. Από την Ημέρα 29 έως τους 12 μήνες, οι ασθενείς στην ομάδα της κλοπιδογρέλης λάμβαναν κλοπιδογρέλη 75 mg/ημέρα και οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου έλαβαν εικονικό φάρμακο. Και οι δύο ομάδες λάμβαναν ΑΣΟ καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης (81 έως 325 mg/ημέρα). Στο 1 έτος, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στον συνδυασμένο κίνδυνο θανάτου, ΕΜ ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου με την κλοπιδογρέλη (26,9% σχετική μείωση, 95% CI: 3,9%-44,4%, p = 0,02, απόλυτη μείωση 3%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στο ποσοστό μείζονος αιμορραγίας (8,8% με την κλοπιδογρέλη έναντι 6,7% με το εικονικό φάρμακο, p = 0,07) ή ελάσσονος αιμορραγίας (5,3% με την κλοπιδογρέλη έναντι 5,6% με το εικονικό φάρμακο, p = 0,84) στο 1 έτος. Το κύριο εύρημα αυτής της μελέτης είναι ότι η συνέχιση της κλοπιδογρέλης και του ΑΣΟ για τουλάχιστον 1 έτος οδηγεί σε στατιστικά και κλινικά σημαντική μείωση των μείζονων θρομβωτικών επεισοδίων.

### **EXCELLENT** (*Αποτελεσματικότητα του Xience/Promus Έναντι του Cypher στη Μείωση της Όψιμης Απώλειας Μετά την Τοποθέτηση της Ενδοπρόθεσης*)

Αυτή η προοπτική, ανοικτή, τυχαιοποιημένη μελέτη διεξήχθη στην Κορέα για να αξιολογηθεί εάν η 6μηνη διπλή αντιαθρομβωτική θεραπεία (DAPT) είναι μη κατώτερη της 12μηνιαίας DAPT μετά την εμφύτευση stent έκλυσης φαρμάκου. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 1.443 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εμφύτευση, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη 6μηνης DAPT (ΑΣΟ 100–200 mg/ημέρα συν κλοπιδογρέλη 75 mg/ημέρα για 6 μήνες και στη συνέχεια ΑΣΟ μεμονωμένα έως τους 12 μήνες) ή 12μηνιαίας DAPT (ΑΣΟ 100–200 mg/ημέρα συν κλοπιδογρέλη 75 mg/ημέρα για 12 μήνες). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην επίπτωση αστοχίας του αγγείου-στόχου (σύνθετη έκβαση που περιλαμβάνει θάνατο καρδιακής αιτιολογίας, ΕΜ ή επαναγγείωση στο αγγείο-στόχο) που ήταν το κύριο καταληκτικό σημείο μεταξύ των ομάδων υπό 6μηνη και 12μηνιαία DAPT (HR: 1,14, 95% CI: 0,70–1,86, p = 0,60). Επίσης, η μελέτη δεν κατέδειξε σημαντική διαφορά στο καταληκτικό σημείο της ασφάλειας (σύνθετη έκβαση που περιλαμβάνει θάνατο, ΕΜ, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, θρόμβωση του stent ή μείζονα αιμορραγία βάσει των κριτηρίων TIMI) μεταξύ των ομάδων υπό 6μηνη και 12μηνιαία DAPT (HR: 1,15, 95% CI: 0,64–2,06, p = 0,64). Το κύριο εύρημα αυτής της μελέτης ήταν ότι η 6μηνη DAPT ήταν μη κατώτερη της 12μηνιαίας DAPT αναφορικά με τον κίνδυνο αστοχίας του αγγείου-στόχου.

## Απο-κλιμάκωση των παραγόντων αναστολής της P2Y<sub>12</sub> στο Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο

Η μετάβαση από έναν ισχυρότερο αναστολέα του υποδοχέα P2Y<sub>12</sub> στην κλοπιδογρέλη σε συνδυασμό με την ασπιρίνη μετά την οξεία φάση στεφανιαίου συνδρόμου, έχει αξιολογηθεί σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες που επιχορηγούνται από τον ερευνητή (ISS) - TOPIC και TROPICAL ACS - με δεδομένα κλινικών αποτελεσμάτων

Το κλινικό όφελος που παρέχεται από τους πιο ισχυρούς αναστολείς P2Y<sub>12</sub>, τικαγρελόρη και πρασουγρέλη, στις βασικές μελέτες σχετίζεται με μια σημαντική μείωση των υποτροπιάζοντων ισχαιμικών συμβάντων (συμπεριλαμβανομένης οξείας και υποξείας θρόμβωσης ενδοπρόθεσης (ST), εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ) και επείγουσας επαναγγείωσης). Παρότι το ισχαιμικό όφελος ήταν συνεπές καθ' όλο το πρώτο έτος, παρατηρήθηκε υψηλότερη μείωση της ισχαιμικής υποτροπής μετά από ΟΣΣ κατά τη διάρκεια των αρχικών ημερών μετά την εκκίνηση της θεραπείας. Αντίθετα, αναλύσεις *post-hoc* έδειξαν στατιστικά σημαντικές αυξήσεις του κινδύνου αιμορραγίας με τους πιο ισχυρούς αναστολείς P2Y<sub>12</sub>, η οποία συνέβαινε κυρίως κατά τη φάση συντήρησης, μετά τον πρώτο μήνα μετά το ΟΣΣ. Οι μελέτες TOPIC και TROPICAL-ACS είχαν σχεδιαστεί για να μελετήσουν τον τρόπο μετρίωσης των αιμορραγικών συμβάντων ενώ διατηρείται η αποτελεσματικότητα.

### **TOPIC** (Χρόνος της αναστολής αιμοπεταλίων μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο)

Αυτή η τυχαιοποιημένη, ανοικτή δοκιμή περιλάμβανε ασθενείς ΟΣΣ οι οποίοι έχριζαν διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης PCI. Ασθενείς που λάμβαναν ασπιρίνη και έναν πιο ισχυρό αποκλειστή P2Y<sub>12</sub> και χωρίς ανεπιθύμητο σύμβαμα σε ένα μήνα μετέβησαν σε σταθερή δόση ασπιρίνης συν κλοπιδογρέλη (αποκλιμάκωση σε διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (DAPT)) ή συνέχιση της φαρμακευτικής τους αγωγής (αμετάβλητη DAPT).

Συνολικά, αναλύθηκαν 645 από 646 ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος (STEMI) ή έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος (NSTEMI) ή ασταθή στηθάγχη (αποκλιμάκωση DAPT (n=322), αμετάβλητη DAPT (n=323)). Η παρακολούθηση στον ένα χρόνο πραγματοποιήθηκε για 316 ασθενείς (98,1%) στην ομάδα αποκλιμάκωσης DAPT και 318 ασθενείς (98,5%) στην ομάδα αμετάβλητης DAPT. Η διάμεση παρακολούθηση και για τις δύο ομάδες ήταν 359 ημέρες. Τα χαρακτηριστικά της μελετούμενης κοόρτης ήταν παρόμοια στις 2 ομάδες.

Η πρωτεύουσα έκβαση, μια σύνθεση καρδιοαγγειακού θανάτου, εγκεφαλικού επεισοδίου, επείγουσας επαναγγείωσης και αιμορραγίας BARC (Bleeding Academic Research Consortium)  $\geq 2$  στο 1 έτος μετά το ΟΣΣ, συνέβη σε 43 ασθενείς (13,4%) στην ομάδα αποκλιμάκωσης DAPT και σε 85 ασθενείς (26,3%) στην ομάδα αμετάβλητης DAPT ( $p < 0,01$ ). Αυτή η στατιστικά σημαντική διαφορά καθοδηγήθηκε κυρίως από λιγότερα αιμορραγικά συμβάντα, χωρίς καμία διαφορά να αναφέρεται στα ισχαιμικά τελικά σημεία ( $p = 0,36$ ), ενώ η αιμορραγία BARC  $\geq 2$  συνέβη λιγότερο συχνά στην ομάδα αποκλιμάκωσης DAPT (4,0%) έναντι 14,9% στην ομάδα αμετάβλητου DAPT ( $p < 0,01$ ). Αιμορραγικά συμβάντα που ορίζονται ως όλα τα BARC συνέβησαν σε 30 ασθενείς (9,3%) στην ομάδα αποκλιμάκωσης DAPT και σε 76 ασθενείς (23,5%) στην ομάδα αμετάβλητης DAPT ( $p < 0,01$ ).

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

Αυτή η τυχαιοποιημένη, ανοικτή δοκιμή περιλάμβανε 2.610 ασθενείς ΟΣΣ με θετικό βιοδείκτη μετά από επιτυχές PCI. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λαμβάνουν είτε πρασουγρέλη 5 ή 10 mg/d (Ημέρες 0-14) (n=1306), ή πρασουγρέλη 5 ή 10 mg/d (Ημέρες 0-7) και μετά να αποκλιμακωθούν σε κλοπιδογρέλη 75 mg/d (Ημέρες 8-14) (n=1304), σε συνδυασμό με ΑΣΟ (<100 mg/ημέρα). Την Ημέρα 14, πραγματοποιήθηκε έλεγχος της λειτουργίας αιμοπεταλίων (PFT). Οι ασθενείς που λάμβαναν μόνο πρασουγρέλη συνέχισαν να λαμβάνουν πρασουγρέλη για 11,5 μήνες.

Οι ασθενείς αποκλιμάκωσης υποβλήθηκαν σε εξέταση υψηλής δραστηριότητας αιμοπεταλίων (HPR). Εάν  $HPR \geq 46$  μονάδες, οι ασθενείς κλιμακώθηκαν ξανά στην πρασουγρέλη 5 ή 10 mg/d για 11,5 μήνες. Εάν  $HPR < 46$  μονάδες, οι ασθενείς συνέχισαν την κλοπιδογρέλη 75 mg/ημέρα για 11,5 μήνες. Συνεπώς, το σκέλος καθοδηγούμενης αποκλιμάκωσης είχε ασθενείς που λάμβαναν είτε πρασουγρέλη (40%) ή κλοπιδογρέλη (60%). Όλοι οι ασθενείς συνέχισαν την ασπιρίνη και παρακολουθήθηκαν για ένα έτος.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (η συνδυασμένη εμφάνιση καρδιοαγγειακού θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου και αιμορραγίας βαθμού BARC  $\geq 2$  στους 12 μήνες) ικανοποιήθηκε δείχνοντας μη κατωτερότητα. Ενενήντα πέντε ασθενείς (7%) στην ομάδα καθοδηγούμενης αποκλιμάκωσης και 118 ασθενείς (9%) στην ομάδα ελέγχου ( $p$  μη κατωτερότητας=0,0004) παρουσίασαν συμβάν. Η καθοδηγούμενη αποκλιμάκωση δεν είχε ως αποτέλεσμα αυξημένο συνδυαστικό κίνδυνο ισχαιμικών συμβάντων (2,5% στην ομάδα αποκλιμάκωσης έναντι 3,2% στην ομάδα ελέγχου,  $p$  μη κατωτερότητας=0,0115), ούτε το βασικό δευτερεύον τελικό σημείο της αιμορραγίας BARC  $\geq 2$  (5%) στην ομάδα αποκλιμάκωσης έναντι 6% στην ομάδα ελέγχου ( $p = 0,23$ ). Η συσσωρευτική εμφάνιση όλων των αιμορραγικών συμβάντων (τάξη BARC 1 έως 5) ήταν 9% (114 συμβάντα) στην ομάδα καθοδηγούμενης αποκλιμάκωσης έναντι 11% (137 συμβάντα) στην ομάδα ελέγχου ( $p = 0,14$ ).

## Διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (DAPT) σε οξύ ελάσσον ΙΑΕΕ ή μετρίου έως υψηλού κινδύνου ΠΠΕ

Η DAPT με συνδυασμό κλοπιδογρέλης και ΑΣΟ ως θεραπεία πρόληψης του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου μετά από οξύ έλασσον ΙΑΕΕ ή μετρίου έως υψηλού κινδύνου ΠΠΕ αξιολογήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες που επιχορηγούνται από τον ερευνητή (ISS) – CHANCE και POINT – με δεδομένα έκβασης για την κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα.

### **CHANCE** (*Κλοπιδογρέλη σε ασθενείς Υψηλού κινδύνου με Οξεία Αγγειοεγκεφαλικά Επεισόδια που Δεν Προκαλούν Αναπηρία*)

Αυτή η τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη συμπεριέλαβε 5.170 Κινέζους ασθενείς με οξύ ΠΠΕ (βαθμολογία ABCD2  $\geq 4$ ) ή οξύ έλασσον αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (NIHSS  $\leq 3$ ). Οι ασθενείς και στις δύο ομάδες έλαβαν ανοιχτή θεραπεία με ΑΣΟ την Ημέρα 1 (σε δόση κυμαινόμενη από 75 έως 300 mg, σύμφωνα με την κρίση του θεράποντος ιατρού). Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του συνδυασμού κλοπιδογρέλης-ΑΣΟ έλαβαν μία δόση φόρτισης κλοπιδογρέλης των 300 mg την Ημέρα 1, ακολουθούμενη από μία δόση κλοπιδογρέλης των 75 mg την ημέρα τις ημέρες 2 έως 90, καθώς και ΑΣΟ στη δόση των 75 mg την ημέρα τις ημέρες 2 έως 21. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του ΑΣΟ έλαβαν εικονικό φάρμακο αντίστοιχο της κλοπιδογρέλης τις ημέρες 1 έως 90 και ΑΣΟ στη δόση των 75 mg την ημέρα τις ημέρες 2 έως 90.

Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν η εμφάνιση οποιουδήποτε νέου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ισχαιμικού και αιμορραγικού) στις πρώτες 90 ημέρες μετά από οξύ έλασσον ΙΑΕΕ ή υψηλού κινδύνου ΠΠΕ. Αυτό συνέβη σε 212 ασθενείς (8,2%) στην ομάδα του συνδυασμού κλοπιδογρέλης-ΑΣΟ συγκριτικά με 303 ασθενείς (11,7%) στην ομάδα του ΑΣΟ (αναλογία κινδύνου [HR], 0,68, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI], 0,57 έως 0,81,  $P < 0,001$ ). ΙΑΕΕ παρουσιάστηκε σε 204 ασθενείς (7,9%) στην ομάδα του συνδυασμού κλοπιδογρέλης-ΑΣΟ συγκριτικά με 295 ασθενείς (11,4%) στην ομάδα του ΑΣΟ (HR, 0,67, 95% CI, 0,56 έως 0,81,  $P < 0,001$ ). Αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο παρουσιάστηκε σε 8 ασθενείς σε καθεμία από τις δύο ομάδες της μελέτης (0,3% σε κάθε ομάδα). Μέτρια ή σοβαρή αιμορραγία παρουσιάστηκε σε επτά ασθενείς (0,3%) στην ομάδα του συνδυασμού κλοπιδογρέλης-ΑΣΟ και σε οχτώ ασθενείς (0,3%) στην ομάδα του ΑΣΟ ( $P = 0,73$ ). Το ποσοστό οποιωνδήποτε αιμορραγικών συμβάντων ήταν 2,3% στην ομάδα του συνδυασμού κλοπιδογρέλης-ΑΣΟ συγκριτικά με 1,6% στην ομάδα του ΑΣΟ (HR, 1,41, 95% CI, 0,95 έως 2,10,  $P = 0,09$ ).

### **POINT** (*Προσανατολισμένη στα Αιμοπετάλια Αναστολή σε Νέο ΠΠΕ και Ελάσσον Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο*)

Αυτή η τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη συμπεριέλαβε 4.881 διεθνείς ασθενείς με οξύ ΠΠΕ (βαθμολογία ABCD2  $\geq 4$ ) ή έλασσον αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (NIHSS  $\leq 3$ ). Όλοι οι ασθενείς και στις δύο ομάδες έλαβαν ανοιχτή θεραπεία με ΑΣΟ τις Ημέρες 1 έως 90 (50-325 mg σύμφωνα με την κρίση του θεράποντος ιατρού). Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της κλοπιδογρέλης έλαβαν μία δόση φόρτισης κλοπιδογρέλης των 600 mg την Ημέρα 1, ακολουθούμενη από κλοπιδογρέλη στη δόση των 75 mg την ημέρα τις ημέρες 2 έως 90. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έλαβαν εικονικό φάρμακο αντίστοιχο της κλοπιδογρέλης τις ημέρες 1 έως 90.

Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν ένα σύνθετο καταληκτικό σημείο που περιελάμβανε μείζονα ισχαιμικά επεισόδια (ΙΑΕΕ, ΕΜ ή θάνατος από ισχαιμικό αγγειακό επεισόδιο) την Ημέρα 90. Αυτό συνέβη σε 121 ασθενείς (5,0%) που έλαβαν κλοπιδογρέλη συν ΑΣΟ συγκριτικά με 160 ασθενείς (6,5%) που έλαβαν μόνο ΑΣΟ (HR, 0,75, 95% CI, 0,59 έως 0,95,  $P = 0,02$ ). Η δευτερεύουσα έκβαση του ΙΑΕΕ παρουσιάστηκε σε 112 ασθενείς (4,6%) που έλαβαν κλοπιδογρέλη συν ΑΣΟ συγκριτικά με 155 ασθενείς (6,3%) που έλαβαν μόνο ΑΣΟ (HR, 0,72, 95% CI, 0,56 έως 0,92,  $P = 0,01$ ). Η κύρια έκβαση ασφάλειας της μείζονος αιμορραγίας παρουσιάστηκε σε 23 από τους 2.432 ασθενείς (0,9%) που έλαβαν κλοπιδογρέλη συν ΑΣΟ και σε 10 από τους 2.449 ασθενείς (0,4%) που έλαβαν μόνο ΑΣΟ (HR, 2,32, 95% CI, 1,10 έως 4,87,  $P = 0,02$ ). Ελάσσων αιμορραγία παρουσιάστηκε σε 40 ασθενείς (1,6%) που έλαβαν κλοπιδογρέλη συν ΑΣΟ και σε 13 ασθενείς (0,5%) που έλαβαν μόνο ΑΣΟ (HR, 3,12, 95% CI, 1,67 έως 5,83,  $P < 0,001$ ).

Ανάλυση της χρονικής πορείας των μελετών CHANCE και POINT

Δεν υπήρχε όφελος ως προς την αποτελεσματικότητα από τη συνέχιση της DAPT πέραν των 21 ημερών. Πραγματοποιήθηκε μία κατανομή της χρονικής πορείας των μειζόνων ισχαιμικών επεισοδίων και των μειζόνων αιμορραγιών με βάση την εκχώρηση της θεραπείας για να αναλυθεί η επίδραση της βραχυχρόνιας χρονικής πορείας της DAPT.

**Πίνακας 1- Κατανομή χρονικής πορείας μειζόνων ισχαιμικών επεισοδίων και μειζόνων αιμορραγιών με βάση την εκχώρηση θεραπείας στις μελέτες CHANCE και POINT**

| Εκβάσεις στις μελέτες CHANCE και POINT | Εκχώρηση θεραπείας | Αρ. συμβάντων |                         |                         |                         |
|----------------------------------------|--------------------|---------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                                        |                    | Σύνολο        | 1 <sup>η</sup> εβδομάδα | 2 <sup>η</sup> εβδομάδα | 3 <sup>η</sup> εβδομάδα |
| Μείζονα ισχαιμικά επεισόδια            | ΑΣΟ (n=5.035)      | 458           | 330                     | 36                      | 21                      |
|                                        | ΚΛΠ+ΑΣΟ (n=5.016)  | 328           | 217                     | 30                      | 14                      |
|                                        | Διαφορά            | 130           | 113                     | 6                       | 7                       |
| Μείζων αιμορραγία                      | ΑΣΟ (n=5.035)      | 18            | 4                       | 2                       | 1                       |
|                                        | ΚΛΠ+ΑΣΟ (n=5.016)  | 30            | 10                      | 4                       | 2                       |
|                                        | Διαφορά            | -12           | -6                      | -2                      | -1                      |

#### 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=3.772) 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 διαλείπουσας ΚΜ στους τελευταίους 6 μήνες, και είχαν τουλάχιστον έναν από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου: ηλικία  $\geq 75$  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  $< 45\%$ · 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  $\geq 75$  ετών. Ένα σύνολο 23,0% των ασθενών λάμβαναν αντιαρρυθμικά, 52,1% βήτα-αποκλειστές, 54,6% αναστολείς του ΜΕΑ 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  $\mu$ M ADP-επαγόμενη συσσώρευση αιμοπεταλίων), η οποία ήταν συγκρίσιμη με εκείνη των ενηλίκων που λαμβάνουν Clopidogrel 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. Καμιά 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 συγκεντρώσεως.

### 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 υδρολύεται 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-οξο-κlopidogrel. Επακόλουθος μεταβολισμός του ενδιάμεσου μεταβολίτη 2-οξο-κlopidogrel 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 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 επισημασμένης με  $^{14}\text{C}$ , 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-οξο-κlopidogrel. 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  $\mu\text{M}$  ADP) 24% (24 ώρες) και 37% (Ημέρα 5) όπως συγκρίθηκε με την IPA 39% (24 ώρες) και 58% (Ημέρα 5) στα άτομα με εκτεταμένη μεταβολική ικανότητα και 37% (24 ώρες) και

60% (Ημέρα 5) στα άτομα με ενδιάμεση μεταβολική ικανότητα. Όταν τα άτομα με μειωμένη μεταβολική ικανότητα έλαβαν το δοσολογικό σχήμα των 600 mg/150 mg, η έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη ήταν μεγαλύτερη από το δοσολογικό σχήμα των 300 mg/75 mg. Επιπρόσθετα, η IPA ήταν 32% (24 ώρες) και 61% (Ημέρα 5), που ήταν μεγαλύτερες από ότι στα άτομα με μειωμένη μεταβολική ικανότητα που έλαβαν το δοσολογικό σχήμα 300 mg/75 mg και παρόμοιες με τις άλλες ομάδες μεταβολικής λειτουργίας του CYP2C19 που έλαβαν το δοσολογικό σχήμα των 300 mg/75 mg. Ένα κατάλληλο δοσολογικό σχήμα για αυτό τον πληθυσμό ασθενών δεν έχει καθιερωθεί σε κλινικές δοκιμές.

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

Η επιρροή του γονοτύπου του CYP2C19 στις κλινικές εκβάσεις σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με κλοπιδογρέλη δεν έχει αξιολογηθεί σε προοπτικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές. Έχει υπάρξει ένας αριθμός αναδρομικών αναλύσεων· ωστόσο, για την αξιολόγηση αυτής της επίδρασης σε ασθενείς που έχουν αντιμετωπιστεί με κλοπιδογρέλη και για τους οποίους υπάρχουν γονοτυπικά αποτελέσματα: CURE (n=2.721), CHARISMA (n=2.428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1.477) και ACTIVE-A (n=601), όπως και ένας αριθμός δημοσιευμένων μελετών κοορτής.

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

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

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

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

#### Ειδικοί πληθυσμοί

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

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

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

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

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

### Φυλή

Ο επιπολασμός των αλληλόμορφων του CYP2C19 που σχετίζονται με ενδιάμεσο 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:

- Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)
- Μαννιτόλη (E421)
- Κροσποβιδόνη (τύπου A)
- Μονοϋδρικό κιτρικό οξύ
- Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000
- Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
- Στεατικό οξύ
- Στεαρυλοφουμαρικό νάτριο

#### Επικάλυψη:

- Υπρομελλόζη (E464)
- Μονοϋδρική λακτόζη
- Τριακετίνη (E1518)
- Τιτανίου διοξείδιο (E171)
- Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες από λευκό PVC/PE/PVDC-φύλλο αλουμινίου.

Συσκευασίες των 7, 14, 28, 30, 30x1 (μοναδιαία δόση), 50, 50x1 (μοναδιαία δόση), 56, 84, 90 ή 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

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

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Viatriis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Ιρλανδία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/09/568/001 Κουτιά των 7 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PE/PVDC/Alu

EU/1/09/568/002 Κουτιά των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PE/PVDC/Alu

EU/1/09/568/003 Κουτιά των 28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PE/PVDC/Alu

EU/1/09/568/004 Κουτιά των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PE/PVDC/Alu

EU/1/09/568/005 Κουτιά των 50 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PE/PVDC/Alu

EU/1/09/568/006 Κουτιά των 56 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PE/PVDC/Alu

EU/1/09/568/007 Κουτιά των 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PE/PVDC/Alu

EU/1/09/568/008 Κουτιά των 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PE/PVDC/Alu

EU/1/09/568/009 Κουτιά των 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες από PVC/PE/PVDC/Alu

EU/1/09/568/019 Κουτιά των 30 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο σε κυψέλες από

PVC/PE/PVDC/Alu

EU/1/09/568/020 Κουτιά των 50 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο σε κυψέλες από

PVC/PE/PVDC/Alu

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16.10.2009

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18.09.2014

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. 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. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

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

Pharmathen S.A.  
Δερβενακίων 6  
15351 Παλλήνη, Αττική  
Ελλάδα

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

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. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**- Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας θα καταθέτει PSURs για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο Άρθρο 107γ παράγραφος 7 της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

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

**- Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Δεν εφαρμόζεται.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΚΟΥΤΙ ΑΠΟ ΧΑΡΤΟΝΙ ΓΙΑ ΚΥΨΕΛΕΣ ΑΠΟ PVC/PE/PVDC/ALUMINIUM**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Clopidogrel Viatris 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 λακτόζη. 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  
30 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο  
50 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C

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

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/09/568/001-009  
EU/1/09/568/019-020

**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 Viatris 75 mg

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

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

|                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ  
ΤΥΠΟΥ ΚΥΨΕΛΗΣ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΚΥΨΕΛΕΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Clopidogrel Viatris 75 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
κλοπιδογρέλη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Viatris Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Clopidogrel Viatris 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία κλοπιδογρέλη

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

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

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Clopidogrel Viatris και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Clopidogrel Viatris
3. Πώς να πάρετε το Clopidogrel Viatris
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Clopidogrel Viatris
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Clopidogrel Viatris και ποια είναι η χρήση του

Το Clopidogrel Viatris περιέχει κλοπιδογρέλη και ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα. Τα αιμοπετάλια είναι πολύ μικρά σωματίδια στο αίμα, τα οποία συγκολλώνται κατά την πήξη του αίματος. Εμποδίζοντας αυτή τη συσσώρευση, τα αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα μειώνουν τις πιθανότητες σχηματισμού θρόμβων (διαδικασία που ονομάζεται θρόμβωση).

Το Clopidogrel Viatris 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 Viatris 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. Μπορεί, 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 αντιπυρετικά καθώς επίσης και για την πρόληψη θρόμβωσης).
- έχετε παρουσιάσει συμπτώματα αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου που υποχωρούν μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα (γνωστό και ως παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο) ή ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ήπιας βαρύτητας. Μπορεί επίσης να σας χορηγηθεί ακετυλοσαλικυλικό οξύ από τον γιατρό σας ξεκινώντας μέσα στις πρώτες 24 ώρες.
- έχετε ένα μη κανονικό καρδιακό ρυθμό, μια κατάσταση που αποκαλείται «κοιλιακή 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 Viatris και του ακετυλοσαλικυλικού οξέος γι' αυτή την κατάσταση. Ο γιατρός σας πρέπει να σας έχει συνταγογραφήσει το Clopidogrel Viatris 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 πάρετε το Clopidogrel Viatris**

### **Μην πάρετε το Clopidogrel Viatris:**

- Σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην κλοπιδογρέλη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό 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 Viatris.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

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

- Εάν έχετε κίνδυνο αιμορραγίας, όπως
  - ιατρική πάθηση που σας θέτει σε κίνδυνο εσωτερικής αιμορραγίας (όπως έλκος στομάχου).
  - αιματολογική διαταραχή εξαιτίας 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 των οδοντιατρικών επεμβάσεων).
  - προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση (συμπεριλαμβανομένων 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.
- Εάν είχατε προηγούμενο ιατρικό ιστορικό εγκεφαλικής αιμορραγίας που δεν οφειλόταν σε τραυματισμό.

Όσο παίρνετε το Clopidogrel Viatris:

- 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 ΤΤΡ) που περιλαμβάνει πυρετό και μώλωπες κάτω από το δέρμα που μπορεί να εμφανιστούν ως ερυθρές κηλίδες, με ή χωρίς ανεξήγητη κόπωση, σύγχυση, κίτρινη απόχρωση του δέρματος ή των ματιών (ίκτερος) (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).
- Εάν κοπείτε ή τραυματιστείτε, ίσως χρειαστεί περισσότερος από το συνηθισμένο χρόνος για να σταματήσει η αιμορραγία. Αυτό σχετίζεται με τον τρόπο δράσης του φαρμάκου αφού εμποδίζει τη δυνατότητα δημιουργίας θρόμβου. Για μικρής σημασίας κοψίματα και τραυματισμούς, π.χ. εάν κοπείτε, κατά το ξύρισμα, συνήθως δεν υπάρχει πρόβλημα. Παρόλα αυτά, εάν ανησυχείτε λόγω της αιμορραγίας σας, θα πρέπει να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας αμέσως (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).
- Ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει εξετάσεις αίματος.

## Παιδιά και έφηβοι

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

## Άλλα φάρμακα και Clopidogrel Viatris

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Κάποια άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τη χρήση του Clopidogrel Viatris ή αντίστροφα.

Ειδικότερα, θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε

- φάρμακα που ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας όπως:
  - ο αντιπηκτικά από του στόματος, 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 ή άλλους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες,
  - 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,
  - ο ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία σοβαρών μολύνσεων)
- ομεπραζόλη ή εσομεπραζόλη, φάρμακα για την αντιμετώπιση στομαχικών ενοχλήσεων,
- φλουκοναζόλη ή βορικοναζόλη, φάρμακα για την αντιμετώπιση μυκητιασικών λοιμώξεων,
- εφαιβιρένζη, ή άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα ( χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των λοιμώξεων από HIV),
- 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.
- οπιοειδή: ενώ λαμβάνετε θεραπεία με κλοπιδογρέλη, θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας πριν σας συνταγογραφηθεί οποιοδήποτε οπιοειδές (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του σοβαρού πόνου),
- ροσουβαστατίνη (χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης σας).

Εάν είχατε ένα σοβαρό πόνο στο στήθος (ασταθή στηθάγχη ή καρδιακό επεισόδιο), παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ήπιας βαρύτητας, μπορεί να σας χορηγηθεί Clopidogrel Viatris σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ, μία ουσία που απαντάται σε πολλά φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση από τον πόνο και ως αντιπηκτικά. Μία περιστασιακή χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος (όχι περισσότερο από 1.000 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.

## Το Clopidogrel Viatris με τροφή και ποτό

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

## Κύηση και θηλασμός

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

Αν είστε έγκυος ή υποψιάζεστε ότι είστε έγκυος, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν λάβετε Clopidogrel Viatris. Αν μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε Clopidogrel Viatris, συμβουλευθείτε τον 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 μηχανημάτων**

Το Clopidogrel Viatris είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

### **Το Clopidogrel Viatris περιέχει λακτόζη**

Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα (π.χ. λακτόζη), επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### **Το Clopidogrel Viatris περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Clopidogrel Viatris**

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, συμπεριλαμβάνοντας αυτή για ασθενή με μια πάθηση που καλείται «κολπικός ινδισμός» (ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός), είναι ένα δισκίο 75 mg Clopidogrel Viatris την ημέρα, το οποίο πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα με ή χωρίς τροφή και την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

Εάν έχετε εμφανίσει σοβαρό πόνο στο στήθος (ασταθή στηθάγχη ή καρδιακό επεισόδιο), ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει τη δόση των 300 mg ή 600 mg Clopidogrel Viatris (4 ή 8 δισκία των 75 mg) μία φορά και μόνο κατά την έναρξη της θεραπείας. Στη συνέχεια, η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο Clopidogrel Viatris των 75 mg την ημέρα, όπως περιγράφεται ανωτέρω.

Εάν έχετε παρουσιάσει συμπτώματα αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου που υποχώρησαν μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα (γνωστό και ως παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο) ή ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ήπιας βαρύτητας, ο γιατρός σας μπορεί να σας έχει χορηγήσει 300 mg Plavix (1 δισκίο των 300 mg ή 4 δισκία των 75 mg) μία φορά στην αρχή της θεραπείας. Στη συνέχεια, η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο Plavix των 75 mg την ημέρα όπως περιγράφεται παραπάνω μαζί με ακετυλοσαλικυλικό οξύ για 3 εβδομάδες. Στη συνέχεια ο γιατρός θα συνταγογραφήσει είτε Plavix μόνο είτε ακετυλοσαλικυλικό οξύ μόνο.

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

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Clopidogrel Viatris από την κανονική**

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

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Clopidogrel Viatris**

Αν ξεχάσετε να λάβετε μία δόση Clopidogrel Viatris 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 την συνηθισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

**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 το 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 αμέσως με τον γιατρό σας 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 «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 Viatris 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 Viatris**

Εάν κοπείτε ή τραυματιστείτε, ίσως χρειαστεί περισσότερος από τον συνηθισμένο χρόνο 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 το έντερο, εξανθήματα, κνησμός, ζάλη, αίσθηση «μυρμηγκιάσματος» και μούδιασματος.

Σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια (ενδέχεται να επηρεάσει έως 1 στα 1.000 άτομα):

Ίλιγγος, διογκωμένοι μαστοί στους άνδρες.

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

Ίκτερος, σοβαρός κοιλιακός πόνος με ή χωρίς οσφυαλγία, πυρετός, δυσκολία στην αναπνοή που μερικές φορές συνοδεύεται από βήχα, γενικευμένες αλλεργικές αντιδράσεις (για παράδειγμα, γενική αίσθηση ζέσθης 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.

Ανεπιθύμητες ενέργειες με μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας με θωρακικό και κοιλιακό πόνο, έμμηνα συμπτώματα χαμηλού σακχάρου στο αίμα.

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

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

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

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Clopidogrel Viatris**

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

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

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

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

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

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Clopidogrel Viatris**

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

Τα άλλα συστατικά είναι (βλ. παράγραφο 2 «Το Clopidogrel Viatris περιέχει λακτόζη»):

- Πυρήνας δισκίου: υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463), μαννιτόλη (E421), κροσποβιδόνη (τύπου Α), μονοϋδρικό κιτρικό οξύ, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, πολυαιθυλενογλυκόλη 6000, στεατικό οξύ, στεαρυλοφουμαρικό νάτριο
- Επικάλυψη δισκίου: μονοϋδρική λακτόζη (γαλακτοσάκχαρο), υπρομελλόζη (E464), τριακετίνη (E1518), σιδήρου οξειδίου ερυθρό (E172) και τιτανίου διοξειδίου (E171).

#### **Εμφάνιση του Clopidogrel Viatris και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Clopidogrel Viatris είναι ροζ, στρογγυλά και αμφίκυρτα.

Διατίθενται σε:

- κυψέλες από PVC/PVDC/Alu, συσκευασμένα σε κουτιά που περιέχουν 7, 14, 28, 30, 30x1 (μοναδιαία δόση), 50, 50x1 (μοναδιαία δόση), 56, 84, 90 ή 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν στην αγορά όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:  
Viatris Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart

Dublin 15  
DUBLIN  
Ιρλανδία

Παρασκευαστές:  
Pharmathen S.A.,  
Δερβενακίων 6  
15351 Παλλήνη, Αττική  
Ελλάδα

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**  
Viatrix  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**  
Viatrix UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**  
Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**  
Viatrix  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**  
Viatrix CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Magyarország**  
Viatrix Healthcare Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Danmark**  
Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**  
V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Deutschland**  
Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Nederland**  
Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Eesti**  
Viatrix OÜ  
Tel: + 372 6363 052

**Norge**  
Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**  
Viatrix Hellas Ltd  
Τηλ: +30 210 0 100 002

**Österreich**  
Viatrix Austria GmbH  
Tel: +43 1 86390

**España**  
Viatrix Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: + 34 900 102 712

**Polska**  
Viatrix Healthcare Sp. z.o.o.  
Tel.: + 48 22 546 64 00

**France**  
Viatrix Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Portugal**  
Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**Hrvatska**

Viatrijs Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Viatrijs Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Viatrijs Italia S.r.l.  
Tel: + 39 (0)2 612 46921

**Κύπρος**

CPO Pharmaceuticals Limited  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

Viatrijs SIA  
Tel: +371 676 055 80

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatrijs d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatrijs Slovakias.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatrijs Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatrijs AB  
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον {MM/EEEE}.**

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