

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

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

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

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ροζ, στρογγυλά και αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

*Δευτερογενής πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων*

Η κλοπιδογρέλη ενδείκνυται σε:

- Ενήλικες ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου (από λίγες ημέρες μέχρι λιγότερο από 35 ημέρες), ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (από 7 ημέρες μέχρι λιγότερο από 6 μήνες) ή εγκατεστημένη περιφερική αρτηριακή νόσο.
- Ενήλικες ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο:
  - Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (ασταθής στηθάγχη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που υποβάλλονται σε τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent) μετά από διαδερμική επέμβαση στεφανιαίων σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ).
  - Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST, σε συνδυασμό με ΑΣΟ, σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται συντηρητικά και είναι κατάλληλοι να λάβουν θρομβολυτική αγωγή.

*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 ABCD2<sup>1</sup> ≥4) ή έλασσον ΙΑΕΕ (NIHSS<sup>2</sup> ≤3) εντός 24 ωρών από το ΠΙΕ ή το ΙΑΕΕ.

*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 K (ABK) και οι οποίοι έχουν χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας, η κλοπιδογρέλη ενδείκνυται σε συνδυασμό με το ΑΣΟ για την πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων και επεισοδίων θρομβοεμβολής, συμπεριλαμβανομένου του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Για περισσότερες πληροφορίες βλ. παράγραφο 5.1.

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

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

## 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 ανάσπαση 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. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης μίας δόσης φόρτισης των 600 mg σε ασθενείς ηλικίας <75 ετών όταν πρόκειται να υποβληθούν σε 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 ανάσπαση του διαστήματος ST: η κλοπιδογρέλη θα πρέπει να χορηγείται ως εφάπαξ ημερήσια δόση των 75 mg ξεκινώντας με μία δόση φόρτισης των 300 mg σε συνδυασμό με ΑΣΟ, με ή χωρίς θρομβολυτικά. Για 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 (βλ. παράγραφο 5.1).

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

Σε ενήλικες ασθενείς με μετρίου έως υψηλού κινδύνου ΠΠΕ (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 αντιαμοπεταλιακή 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.

- *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 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 P<sub>2</sub>/P<sub>1a</sub> 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 με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με κίνδυνο αιμορραγίας, όπως είναι η πεντοξιφυλλίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για κάθε σημείο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένης της λανθάνουσας αιμορραγίας, ειδικά κατά τις πρώτες εβδομάδες της αγωγής και/ή μετά από επεμβατικές καρδιολογικές διαδικασίες ή χειρουργική επέμβαση. Η ταυτόχρονη χορήγηση της κλοπιδογρέλης με από του στόματος αντιπηκτικά δεν συνιστάται επειδή μπορεί να αυξήσει την ένταση της αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Εάν ένας ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση για την οποία προσωρινά δεν είναι επιθυμητή αντιαιμοπεταλιακή δράση, η κλοπιδογρέλη θα πρέπει να διακόπτεται 7 ημέρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνουν τους ιατρούς και τους οδοντιάτρους ότι λαμβάνουν κλοπιδογρέλη, πριν από τον προγραμματισμό κάθε χειρουργικής επέμβασης και πριν από τη λήψη κάθε νέου φαρμακευτικού προϊόντος. Η κλοπιδογρέλη παρατείνει το χρόνο ροής και θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς, οι οποίοι έχουν βλάβες με τάση να αιμορραγήσουν (ιδιαίτερα γαστρεντερικές και ενδοφθάλμιες).

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν ότι όταν λαμβάνουν κλοπιδογρέλη (μόνη ή σε συνδυασμό με ΑΣΟ) ίσως χρειαστεί περισσότερος χρόνος απ' ότι συνήθως προκειμένου να σταματήσει η αιμορραγία και ότι θα πρέπει να αναφέρουν οποιαδήποτε ασυνήθιστη (ως προς την εντόπιση ή τη διάρκεια) αιμορραγία στο γιατρό τους.

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

### *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*

- *Εναρξη 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 του ασθενούς.

Επειδή η κλοπιδογρέλη μεταβολίζεται στο δραστικό μεταβολίτη της εν μέρει από το CYP2C19, η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου αυτού θα αναμένεται να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα του δραστικού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης. Η κλινική συσχέτιση της αλληλεπίδρασης αυτής είναι αβέβαιη. Ως προφύλαξη, η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών ή μέτριων αναστολέων του CYP2C19 θα 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 απαιτείται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα με τη θεραπεία της κλοπιδογρέλης και φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούν υπόστρωμα 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 μπορεί να προκαλέσουν ήπιες έως σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις όπως εξάνθημα, αγγειοοίδημα ή αιματολογικής φύσεως διασταυρούμενες αντιδράσεις όπως θρομβοπενία και ουδετεροπενία. Οι ασθενείς που είχαν αναπτύξει προηγούμενη αλλεργική αντίδραση και/ή αιματολογική αντίδραση σε μία θειενοπυριδίνη ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της ίδιας ή διαφορετικής αντίδρασης σε μία άλλη θειενοπυριδίνη. Συστήνεται η παρακολούθηση των ασθενών με γνωστή αλλεργία στις θειενοπυριδίνες για σημεία υπερευαισθησίας.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

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

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

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

#### *Έκδοχα*

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

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

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

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

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

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

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

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

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

*Άλλες ταυτόχρονες θεραπείες:*

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

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί ή μέτριοι αναστολείς του CYP2C19 περιλαμβάνουν, για παράδειγμα, την ομεπραζόλη και την εσομεπραζόλη, τη φλουβοξαμίνη, τη φλουοξετίνη, τη μοκλοβεμίδη, τη βορικοναζόλη, τη φλουκοναζόλη, την τικλοπιδίνη, την καρβαμαζεπίνη, και την εφαιβιρένζη.

*Αναστολείς της Αντλίας Πρωτονίων (ΑΑΠ):*

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

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

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

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

Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τα γαστρικά οξέα όπως οι H2 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.

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV που λαμβάνουν αντιρετροϊκές θεραπείες ενισχυμένες με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη έχει καταδειχθεί σημαντικά μειωμένη έκθεση στον δραστικό μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης και μειωμένη αναστολή των αιμοπεταλίων. Παρόλο που η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι αβέβαιη, υπήρξαν αυθόρμητες αναφορές επεισοδίων νέας απόφραξης μετά από αντιμετώπισή της ή θρομβωτικών επεισοδίων στο πλαίσιο θεραπευτικού σχήματος εφόδου με κλοπιδογρέλη από ασθενείς με λοίμωξη HIV που λαμβάνουν ενισχυμένες αντιρετροϊκές θεραπείες. Η έκθεση στην κλοπιδογρέλη και η μέση αναστολή των αιμοπεταλίων μπορεί να μειωθούν με την ταυτόχρονη χρήση ριτοναβίρης. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση κλοπιδογρέλης με ενισχυμένες αντιρετροϊκές θεραπείες πρέπει να αποθαρρύνεται.

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

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

Δεδομένα από την μελέτη CAPRIE υποδεικνύουν ότι η φαινοτοΐνη και η τολβουταμίδα, οι οποίες μεταβολίζονται από το CYP2C9, μπορούν να συγχορηγηθούν με ασφάλεια με την κλοπιδογρέλη.

Φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούν υπόστρωμα CYP2C8: Η κλοπιδογρέλη έχει δείξει ότι αυξάνει την έκθεση στη ρεπαγλινίδα σε υγιείς εθελοντές. *In vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι η αύξηση της έκθεσης στη ρεπαγλινίδα είναι λόγω της αναστολής του CYP2C8 από το γλυκουρονικό μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης. Εξαιτίας του κινδύνου αυξημένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα, επομένως, η συγχορήγηση κλοπιδογρέλης και φαρμάκων που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2C8 (πχ ρεπαγλινίδα, πακλιταξέλη) θα πρέπει να αντιμετωπίζεται 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 συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων συμπεριλαμβανομένων των διουρητικών, των β-αποκλειστών, των ανταγωνιστών του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αναστολείς MEA), των ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου, των παραγόντων μείωσης των επιπέδων χοληστερόλης, των αγγειοδιασταλτικών των στεφανιαίων αγγείων, των αντιδιαβητικών παραγόντων (συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης), των αντιπηλπητικών 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 συγχορήγηση 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 συγχορήγηση μορφίνης ή άλλων αγωνιστών οπιοειδών.

#### *Ροσουβαστατίνη:*

Η κλοπιδογρέλη έχει δειχθεί ότι αυξάνει την έκθεση στη ροσουβαστατίνη σε ασθενείς κατά 2 φορές (AUC) και 1,3 φορές (C<sub>max</sub>) μετά τη χορήγηση δόσης κλοπιδογρέλης 300 mg και κατά 1,4 φορές (AUC) χωρίς επίδραση στη C<sub>max</sub> μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση μιας δόσης κλοπιδογρέλης 75 mg.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και θηλασμός**

### *Κύηση*

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

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στην κύηση, 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, ο θηλασμός δεν θα πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Clopidogrel Taw Pharma.

### *Γονιμότητα*

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

## **4.7 Επίδρασεις 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 συνδεδεμένες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις μελέτες CAPRIE, CURE, CLARITY COMMIT και ACTIVE-A περιγράφονται παρακάτω. Επιπλέον της εμπειρίας από τις κλινικές μελέτες, ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί αυθορμήτως.

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

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

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

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

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

Στη μελέτη ACTIVE-A, το ποσοστό της μείζονος αιμορραγίας ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα της κλοπιδογρέλης + ΑΣΟ έναντι της ομάδας εικονικού φαρμάκου + ΑΣΟ (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.

#### 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/οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

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

| Κατηγορία/<br>Οργανικό<br>Σύστημα   | Συχνές   | Όχι συχνές   | Σπάνιες                      | Πολύ σπάνιες, μη γνωστές*   |
|---|--|--|------------------------------|---|
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος                                    | Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, διάρροια, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία | Γαστρικό έλκος και δωδεκαδακτυλικό έλκος, γαστρίτιδα, έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός | Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία | Γαστρεντερική και οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία με θανατηφόρο έκβαση, παγκρεατίτιδα, κολίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της ελκώδους ή λεμφοκυτταρικής κολίτιδας), στοματίτιδα  |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων                                     |  |  |                              | Οξεία ηπατική ανεπάρκεια, ηπατίτιδα, μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας  |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού                             | Μώλωπας  | Εξάνθημα, κνησμός, αιμορραγία από το δέρμα (πορφύρα)   |                              | Πομφολυγώδης δερματίτιδα (τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens- Johnson, πολύμορφο ερύθημα), οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (ΟΓΕΦ)), αγγειοοίδημα, σύνδρομο φαρμακοεπαγόμενης υπερευαισθησίας, φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), ερυθματώδες ή αποφολιδωτικό εξάνθημα, κνίδωση, έκζεμα, ομαλός λειχήνας |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού                     |  |  | Γυναικομαστία                |   |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών |  |  |                              | Μυοσκελετική αιμορραγία (αίμαρθρο), αρθρίτιδα, αρθραλγία, μυαλγία   |

| Κατηγορία/<br>Οργανικό<br>Σύστημα                     | Συχνές                           | Όχι συχνές   | Σπάνιες | Πολύ σπάνιες, μη<br>γνωστές*                     |
|---|----------------------------------|--|---------|--|
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών          |                                  | Αιματουρία   |         | Σπειραματονεφρίτιδα, αυξημένη κρεατινίνη αίματος |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Αιμορραγία στη θέση παρακέντησης |  |         | Πυρετός  |
| Παρακλινικές εξετάσεις                                |                                  | Παρατεταμένος χρόνος ροής, μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων |         |  |

\* Πληροφορίες που σχετίζονται με την κλοπιδογρέλη με «μη γνωστή» συχνότητα.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

## 4.9 Υπερδοσολογία

Υπερδοσολογία μετά από χορήγηση κλοπιδογρέλης μπορεί να οδηγήσει σε παράταση του χρόνου ροής και επακόλουθες αιμορραγικές επιπλοκές. Εάν παρατηρηθούν αιμορραγίες θα πρέπει να εξεταστεί ποιά είναι η κατάλληλη αγωγή. Δεν έχει βρεθεί αντίδοτο της φαρμακολογικής δράσης της κλοπιδογρέλης. Εάν απαιτείται άμεση διόρθωση του παρατεταμένου χρόνου ροής, η μετάγγιση αιμοπεταλίων μπορεί να αναστρέψει τα αποτελέσματα της κλοπιδογρέλης.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικοί παράγοντες, αναστολείς της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων, εξαιρουμένης της ηπαρίνης, κωδικός ATC: B0 1AC04.

#### *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 την πρώτη ημέρα. Η αναστολή αυτή αυξήθηκε προοδευτικά και έφτασε σε σταθερά επίπεδα μεταξύ της Ημέρας 3 και της Ημέρας 7. Στη σταθερή κατάσταση, η μέση 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 αθηροθρόμβωση, 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 τυχαίοποίηση των ασθενών σε ομάδες κλοπιδογρέλης 75 mg/ημέρα ή ΑΣΟ 325 mg/ημέρα και η παρακολούθηση διήρκεσε για 1 έως 3 χρόνια. Στην υποομάδα με έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι περισσότεροι από τους ασθενείς έλαβαν ΑΣΟ για τις πρώτες λίγες ημέρες μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η κλοπιδογρέλη μείωσε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης νέων ισχαιμικών επεισοδίων (σύνθετο τελικό σημείο αξιολόγησης εμφράγματος του μυοκαρδίου, ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και καρδιαγγειακού θανάτου) συγκρινόμενη με ΑΣΟ. Χρησιμοποιώντας το μοντέλο στατιστικής ανάλυσης με σκοπό την θεραπεία, 939 επεισόδια εξετάστηκαν στην ομάδα της κλοπιδογρέλης, και 1.020 επεισόδια με ΑΣΟ (μείωση του σχετικού κινδύνου (RRR) 8,7%, [95% CI: 0,2 έως 16,4],  $p = 0,045$ ), που αναλογικά σημαίνει ότι σε κάθε 1.000 ασθενείς που έλαβαν αγωγή επί 2 χρόνια αντιστοιχούν 10 [CI: 0 έως 20] επιπρόσθετοι ασθενείς που προφυλάχθηκαν από νέο ισχαιμικό επεισόδιο. Ανάλυση της συνολικής θνησιμότητας ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο δεν έδειξε κάποια σημαντική διαφορά μεταξύ της κλοπιδογρέλης (5,8%) και του ΑΣΟ (6,0%).

Σε μια ανάλυση υποομάδων ανά κατάσταση (έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και ΠΑΝ) το όφελος αποδείχθηκε μέγιστο (επιτυγχάνοντας στατιστική σημασία  $p = 0,003$ ) 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 ανά 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 (ασταθή 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 χορηγούμενα 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=0,0009) για την ομάδα της κλοπιδογρέλης (17% σχετική μείωση του κινδύνου όταν οι ασθενείς ήταν υπό συντηρητική αγωγή, 29% όταν είχαν υποβληθεί σε επέμβαση διαδερμικής διαυκτικής αγγειοπλαστικής στεφανιαίων (PTCA) με ή χωρίς τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent) στα στεφανιαία και 10% όταν είχαν υποβληθεί σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG)). Προλήφθηκαν νέα καρδιαγγειακά επεισόδια (πρωτεύον τελικό σημείο αξιολόγησης), με σχετικές μειώσεις του κινδύνου της τάξεως του 22% (CI: 8,6, 33,4), 32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) και 14% (CI: -31,6, 44,2), κατά τη διάρκεια των διαστημάτων της μελέτης 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 και 9-12 μήνες, αντίστοιχα. Συνεπώς, μετά τους 3 μήνες αγωγής, το όφελος που παρατηρήθηκε στην ομάδα κλοπιδογρέλης + ΑΣΟ δεν αυξήθηκε περαιτέρω ενώ ο κίνδυνος αιμορραγίας παρέμεινε (βλ. παράγραφο 4.4).

Η χρήση της κλοπιδογρέλης στην CURE συσχετίστηκε με μείωση της ανάγκης για θρομβολυτική αγωγή (RRR= 43,3%, CI: 24,3%, 57,5%) και αναστολείς υποδοχέων γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa (RRR=18,2%, CI: 6,5%, 28,3%). Ο αριθμός των ασθενών που αξιολογήθηκαν ως προς το σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο (θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ανθεκτική ισχαιμία) ήταν 1.035 (16,5%) στην ομάδα της κλοπιδογρέλης και 1.187 (18,8%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, με 14% μείωση του σχετικού κινδύνου (95% CI: 6%-21%, p=0,0005) για την ομάδα της κλοπιδογρέλης. Αυτό το όφελος προκύπτει κυρίως από τη στατιστικώς σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης του εμφράγματος του μυοκαρδίου [287 (4,6%) στην ομάδα της κλοπιδογρέλης και 363 (5,8%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου]. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη συχνότητα επανεισαγωγής σε νοσοκομείο για ασταθή στηθάγχη.

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

αυτήν την υπο-ομάδα ασθενών δεν δημιούργησε κάποιο ιδιαίτερο πρόβλημα. Συνεπώς, τα αποτελέσματα από αυτό το υπο-σύνολο συμφωνούν με τα συνολικά αποτελέσματα της δοκιμής.

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

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

Η δοκιμή CLARITY συμπεριέλαβε 3.491 ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν εντός 12 ωρών από την έναρξη της ST ανάσπασης έμφραγμα του μυοκαρδίου και προγραμματίστηκε να ξεκινήσουν θρομβολυτική θεραπεία. Οι ασθενείς έλαβαν κλοπιδογρέλη (300 mg ως δόση φόρτισης και στη συνέχεια 75 mg/ημέρα, n=1.752) ή εικονικό φάρμακο (n=1.739), και στις δύο περιπτώσεις σε συνδυασμό με ΑΣΟ (150 έως 325 mg ως δόση φόρτισης και στη συνέχεια 75 έως 162 mg/ημέρα), με έναν ινωδολυτικό παράγοντα και, όταν χρειαζόταν, με ηπαρίνη. Οι ασθενείς ήταν υπό παρακολούθηση για 30 ημέρες. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αξιολόγησης ήταν η παρουσία αποφραγμένης εξαιτίας εμφράκτου στεφανιαίας αρτηρίας στην αγγειογραφία πριν από την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο, ή θάνατος ή υποτροπιάζον έμφραγμα του μυοκαρδίου πριν τη στεφανιογραφία. Για ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αξιολόγησης ήταν ο θάνατος ή το υποτροπιάζον έμφραγμα του μυοκαρδίου μέχρι την Ημέρα 8 ή μέχρι 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% β-αποκλειστές, 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 υπέρ της κλοπιδογρέλης (95% CI: 24, 47%,  $p < 0,001$ ), κυρίως σχετιζόμενες με μείωση του αποφρακτικού αρτηριακού εμφράκτου. Το όφελος αυτό υπήρχε σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας και του φύλου του ασθενούς, της εντόπισης του εμφράκτου και του τύπου του ινωδολυτικού ή της ηπαρίνης που χρησιμοποιήθηκε.

Η δοκιμή COMMIT με παραγοντικό σχεδιασμό 2x2 συμπεριέλαβε 45.852 ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν εντός 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων υποψία εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάλογες ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις (δηλ. 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  $\geq$  60 ετών (26%  $\geq$  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 τη χορήγηση ή όχι θρομβολυτικών και παρατηρήθηκε μόλις εντός 24 ωρών.



### 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 προκύπτει από τους πιο ισχυρούς αναστολείς P2Y<sub>12</sub>, τικαγρελόρη και πρασουγρέλη, στις βασικές μελέτες τους, σχετίζεται με σημαντική μείωση των υποτροπιάζοντων ισχαιμικών επεισοδίων (συμπεριλαμβανομένης της οξείας και υποξείας θρόμβωσης του stent, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και της επείγουσας επαναγγείωσης). Αν και το ισχαιμικό όφελος ήταν σταθερό καθ' όλη τη διάρκεια του πρώτου έτους, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση στην ισχαιμική υποτροπή μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο κατά τις αρχικές ημέρες μετά την έναρξη της αγωγής. Αντίθετα, οι *post-hoc* αναλύσεις κατέδειξαν στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στον κίνδυνο αιμορραγίας με τους ισχυρότερους αναστολείς P2Y<sub>12</sub>, οι οποίοι εμφανίζονται κυρίως κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης, μετά τον πρώτο μήνα από το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Η TOPIC και η TROPICAL ACS σχεδιάστηκαν για να μελετήσουν την άμβλυση των αιμορραγικών συμβαμάτων διατηρώντας παράλληλα την αποτελεσματικότητά.

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

Αυτή η τυχαιοποιημένη, ανοικτή δοκιμή περιελάμβανε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο οι οποίοι έρχονταν διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης (PCI). Ασθενείς που λαμβάνουν ασπιρίνη και έναν ισχυρότερο αναστολέα 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 συνέχισαν τη φαρμακευτική τους αγωγή (αμετάβλητη DAPT).

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

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

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

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

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

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

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

### 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 Οξέα 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 κλοπιδογρέλης 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 (ΑΒΚ) (όπως η βαρφαρίνη). Η μελέτη ACTIVE-A περιελάμβανε ασθενείς που δεν μπορούσαν να λάβουν θεραπεία με ΑΒΚ επειδή δεν μπορούσαν ή δεν επιθυμούσαν να λάβουν την αγωγή.

Η μελέτη ACTIVE-W κατέδειξε ότι η αντιπηκτική 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 (ΠΠΕ), ή συστηματικό εμβολισμό εκτός ΚΝΣ· δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας με κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας  $<45\%$ · ή αποδεδειγμένη περιφερική αγγειακή νόσο. Η μέση βαθμολογία CHADS<sub>2</sub> 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 ΑΒΚ λόγω της αξιολόγησης του ιατρού, αδυναμίας συμμόρφωσης για την παρακολούθηση του INR (διεθνής ομαλοποιημένη σχέση), προδιάθεσης για πτώση ή τραυματισμό της κεφαλής, ή ειδικού κινδύνου αιμορραγίας· για το 26% των ασθενών, η απόφαση του ιατρού βασίστηκε στη μη επιθυμία του ασθενούς να λάβει ΑΒΚ.

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% β-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 αγγειακός θάνατος) 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 μM ADP-επαγόμενη συσσώρευση αιμοπεταλίων), η οποία ήταν συγκρίσιμη με εκείνη των ενηλίκων που λαμβάνουν κλοπιδογρέλη 75 mg/ημέρα.

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, 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 βιοδιαθεσιμότητας σε ενήλικες, το συσταθέν διάλυμα κλοπιδογρέλης έδειξε παρόμοια έκταση και ελάχιστα υψηλότερο ποσοστό απορρόφησης του κύριου κυκλοφορούντος (ανενεργού) μεταβολίτη συγκριτικά με το εγκεκριμένο δισκίο.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

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

### Κατανομή

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

### Βιομετασχηματισμός

Η κλοπιδογρέλη μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ. *In vitro* και *in vivo*, η κλοπιδογρέλη μεταβολίζεται μέσω δύο κύριων μεταβολικών οδών: μία κατά την οποία με τη μεσολάβηση εστερασών 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-οxo-cloridogrel. Επακόλουθος μεταβολισμός του ενδιάμεσου μεταβολίτη 2-οxo-cloridogrel έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία του δραστικού μεταβολίτη, ένα παράγωγο θειόλης. Ο δραστικός αυτός μεταβολίτης σχηματίζεται κυρίως από το CYP2C19 υπόστρωμα με τη συμμετοχή και άλλων CYP ενζύμων, όπως των CYP1A2, CYP2B6 και CYP3A4. Ο ενεργός μεταβολίτης θειόλη, ο οποίος απομονώθηκε *in vitro*, συνδέεται γρήγορα και μη αναστρέψιμα με υποδοχείς αιμοπεταλίων, αναστέλλοντας έτσι τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων.

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

### Αποβολή

Στον άνθρωπο, μετά από μία από του στόματος δόση κλοπιδογρέλης σεσημασμένης με  $^{14}C$ , το 50% περίπου αποβάλλεται με τα ούρα και το 46% περίπου με τα κόπρανα σε διάστημα 120 ωρών μετά από τη λήψη της δόσης. Μετά από εφάπαξ δόση 75 mg από του στόματος, η κλοπιδογρέλη έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 6 ώρες. Ο χρόνος ημίσειας 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-οxo-cloridogrel. 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 συνολικά (σταθεροποιημένη κατάσταση). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη και στη μέση αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων (IPA) μεταξύ εκείνων με πολύ υψηλή, εκτεταμένη και ενδιάμεση μεταβολική ικανότητα. Στα άτομα με μειωμένη μεταβολική ικανότητα, η έκθεση στον δραστικό μεταβολίτη μειώθηκε κατά 63-71% συγκριτικά με εκείνα με εκτεταμένη μεταβολική ικανότητα. Μετά το δοσολογικό σχήμα 300 mg/75 mg, οι αντιαιμοπεταλιακές ανταποκρίσεις μειώθηκαν στα άτομα με μειωμένη μεταβολική ικανότητα με μέση IPA (5 μM ADP) 24% (24 ώρες) και 37% (Ημέρα 5) όπως συγκρίθηκε με την IPA 39% (24 ώρες) και 58% (Ημέρα 5) στα άτομα με εκτεταμένη μεταβολική ικανότητα και 37% (24 ώρες) και 60% (Ημέρα 5) στα άτομα με ενδιάμεση μεταβολική ικανότητα. Όταν τα άτομα με μειωμένη μεταβολική ικανότητα έλαβαν το δοσολογικό σχήμα των 600 mg/150 mg, η έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη ήταν μεγαλύτερη από το δοσολογικό σχήμα των 300 mg/75 mg. Επιπρόσθετα, η IPA ήταν 32% (24 ώρες) και 61% (Ημέρα 5), που ήταν μεγαλύτερες από ότι στα άτομα με μειωμένη μεταβολική ικανότητα που έλαβαν το δοσολογικό σχήμα 300 mg/75 mg και παρόμοιες με τις άλλες ομάδες μεταβολικής λειτουργίας του CYP2C19 που έλαβαν το δοσολογικό σχήμα των 300 mg/75 mg. Ένα κατάλληλο δοσολογικό σχήμα για αυτό τον πληθυσμό ασθενών δεν έχει καθιερωθεί σε κλινικές δοκιμές.

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

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

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

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

Στην CURE, στην 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 του CYP2C19 διαφέρει ανάλογα με τη φυλή/εθνικότητα (βλ. Φαρμακογενετική). Από τη βιβλιογραφία, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα διαθέσιμα για να αξιολογηθεί η κλινική επίπτωση γονότυπων του CYP για την εμφάνιση συμβαμάτων ως κλινική έκβαση.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

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

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

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

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

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου:

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική  
Διοξείδιο του πυριτίου κολλοειδές, άνυδρο  
Κροσποβιδόνη (τύπου Α)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000  
Κικέλαιο υδρογονωμένο

#### Επικάλυψη:

Πολυβινυλαλκοόλη  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E 172)  
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Τάλκης  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3000

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

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

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

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

Κυψέλες από OPA/Al/PVC-Al που περιέχουν 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 και 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σε κουτί.  
Ημερολογιακές κυψέλες από OPA/Al/PVC-Al που περιέχουν 7, 14, 28, 56, 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σε κουτί.  
Συσκευασίες διάτρητων κυψελών (blister), μονάδων δόσης από OPA/Al/PVC-Al που περιέχουν 30x1 και 50x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

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

Taw Pharma (Ireland) Limited  
104 Lower Baggot Street  
Dublin 2  
Ιρλανδία



**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/09/559/001-016

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Σεπτεμβρίου 2009

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Μαΐου 2014

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

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

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ 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 του (των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

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

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

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

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

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

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Δεν εφαρμόζεται.

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

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

κλοπιδογρέλη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

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

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης κικέλαιο υδρογονωμένο.

Βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
50x1 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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

Από στόματος χρήση

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

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

Taw Pharma (Ireland) Limited  
104 Lower Baggot Street  
Dublin 2  
Ιρλανδία

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

7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/09/559/001  
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/09/559/002  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/09/559/003  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/09/559/004  
50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/09/559/005  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/09/559/006  
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/09/559/007  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/09/559/008  
100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/09/559/009  
30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/09/559/010  
50 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/09/559/011  
7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία -ημερολογιακή κυψέλη: EU/1/09/559/012  
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία -ημερολογιακή κυψέλη: EU/1/09/559/013  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία -ημερολογιακή κυψέλη: EU/1/09/559/014  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία - ημερολογιακή κυψέλη: EU/1/09/559/015  
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία - ημερολογιακή κυψέλη: EU/1/09/559/016

**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 Taw Pharma 75 mg

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

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

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN



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

**ΚΥΨΕΛΗ (BLISTER) (Κουτιά των 7, 14, 28, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 84, 90 και 100)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Cloridogrel Taw Pharma 75 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

κλοπιδογρέλη

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Taw Pharma (Ireland) Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα:

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

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

**ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΗ ΚΥΨΕΛΗ (BLISTER) (κουτιά των 7, 14, 28, 56 ή 84 δισκίων)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Cloridogrel Taw Pharma 75 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

κλοπιδογρέλη

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Taw Pharma (Ireland) Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα:

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Δευ  
Τρ  
Τετ  
Πέμ  
Παρ  
Σαβ  
Κυρ

Εβδομάδα 1

Εβδομάδα 2 (για τα κουτιά των 14, 28, 56, 84)

Εβδομάδα 3 (για τα κουτιά των 28, 56, 84)

Εβδομάδα 4 (για τα κουτιά των 28, 56, 84)

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

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

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

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

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

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

Το Clopidogrel Taw Pharma λαμβάνεται από ενήλικες για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων στα σκληρυμένα αιμοφόρα αγγεία (αρτηρίες), μία διαδικασία γνωστή σαν αθηροθρόμβωση, που μπορεί να οδηγήσει σε αθηροθρομβωτικά επεισόδια (όπως ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακό επεισόδιο ή θάνατο).

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

- Έχετε μία πάθηση σκλήρυνσης των αρτηριών (επίσης γνωστή σαν αθηροσκλήρυνση), και
- Έχετε ιστορικό καρδιακού επεισοδίου, ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή πάσχετε από μια κατάσταση γνωστή ως περιφερική αρτηριακή νόσο
- 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 «κολπική μαρμαρυγή» και δεν μπορείτε να πάρετε φάρμακα που είναι γνωστά ως «από του στόματος αντιπηκτικά» (ανταγωνιστές βιταμίνης K), 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 Taw Pharma και του ακετυλοσαλικυλικού οξέος γι' αυτή την κατάσταση. Ο γιατρός σας πρέπει να σας έχει συνταγογραφήσει το Clopidogrel Taw Pharma μαζί με ακετυλοσαλικυλικό οξύ εάν δεν μπορείτε να πάρετε «από του στόματος αντιπηκτικά» και δε διατρέχετε κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Clopidogrel Taw Pharma

### Μην πάρετε το Clopidogrel Taw Pharma

- σε περίπτωση αλλεργίας στην κλοπιδογρέλη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- αν έχετε μία ιατρική πάθηση που προκαλεί ενεργή αιμορραγία όπως έλκος στομάχου ή εγκεφαλική αιμορραγία,
- εάν πάσχετε από σοβαρή ηπατική νόσο.

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

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Clopidogrel Taw Pharma εάν οποιαδήποτε από τις πιο κάτω αναφερόμενες καταστάσεις ισχύει για σας:

- εάν υπάρχει κίνδυνος αιμορραγίας όπως
  - πάθηση που σας θέτει σε κίνδυνο εσωτερικής αιμορραγίας (π.χ. έλκος στομάχου)
  - αιματολογική διαταραχή εξ' αιτίας της οποίας έχετε προδιάθεση για εσωτερικές αιμορραγίες (αιμορραγίες στο εσωτερικό οποιωνδήποτε ιστών, οργάνων ή αρθρώσεων του σώματός σας)
  - πρόσφατος σοβαρός τραυματισμός
  - πρόσφατη χειρουργική επέμβαση (συμπεριλαμβανομένων και των οδοντιατρικών επεμβάσεων)
  - προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση (συμπεριλαμβανομένων και των οδοντιατρικών επεμβάσεων) μέσα στις επόμενες επτά ημέρες
- εάν είχε σχηματιστεί θρόμβος σε κάποια αρτηρία του εγκεφάλου σας (ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), το οποίο συνέβη κατά τη διάρκεια των τελευταίων επτά ημερών
- εάν 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.

Ενώσω παίρνετε το Clopidogrel Taw Pharma:

- Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν έχει προγραμματιστεί κάποια χειρουργική επέμβαση (συμπεριλαμβανομένης της οδοντιατρικής επέμβασης).
- Θα πρέπει επίσης να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως εάν παρουσιάσετε μία ιατρική κατάσταση (επίσης γνωστή ως Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα ή 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 Taw Pharma

Ενημερώστε το γιατρό ή το 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 Taw Pharma ή αντίστροφα.

Ειδικότερα, θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε

- φάρμακα τα οποία αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:
  - ο από του στόματος αντιπηκτικά, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της πηκτικότητας του αίματος,
  - ο κάποιο μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο, που χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία επώδυνων και/ή φλεγμονωδών καταστάσεων των μυών ή των αρθρώσεων,
  - ο ηπαρίνη ή οποιοδήποτε άλλο ενέσιμο φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση της πηκτικότητας του αίματος,
  - ο τικλοδιπίνη, έναν άλλο αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα
  - ο έναν εκλεκτικό αναστολέα επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (περιλαμβανομένων αλλά μη περιοριζόμενων στη φλουοξετίνη ή φλουβοξαμίνη), φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση συνήθως της κατάθλιψης.
  - 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 αντιρετροϊικά 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 την αντιμετώπιση του διαβήτη
- πακλιταξέλη, φάρμακο για την 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 ποτέ σοβαρό πόνο στο στήθος (ασταθή στηθάγχη ή καρδιακό επεισόδιο), παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ήπιας βαρύτητας, μπορεί να σας χορηγηθεί Clopidogrel Taw Pharma σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ, μία ουσία που απαντάται σε πολλά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση από τον πόνο και ως αντιπυρετικά. Μία περιστασιακή χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος (όχι περισσότερο από 1.000 mg σε διάστημα 24 ωρών), δε θα πρέπει γενικά να προκαλέσει κάποιο πρόβλημα, ενώ σε άλλες περιπτώσεις, παρατεταμένη χρήση θα πρέπει να συζητηθεί με το γιατρό σας.

## Το Clopidogrel Taw Pharma με τροφή και ποτό

Το Clopidogrel Taw Pharma μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τη λήψη τροφής

## Κύηση και θηλασμός

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

Αν είστε έγκυος ή υποψιάζεστε ότι είστε έγκυος, θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν λάβετε Clopidogrel Taw Pharma. Αν μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε Clopidogrel Taw Pharma, συμβουλευθείτε το γιατρό σας αμέσως, καθώς δε 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 Taw Pharma είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

### **Το Clopidogrel Taw Pharma περιέχει υδρογονωμένο κικέλαιο**

Είναι πιθανό να προκαλέσει στομαχική διαταραχή ή διάρροια.

## **3. Πώς να πάρετε το Clopidogrel Taw Pharma**

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

Η συνιστώμενη δόση, περιλαμβανομένης εκείνης για τους ασθενείς με μια ασθένεια που ονομάζεται «κολπική μαρμαρυγή» (μη κανονικός καρδιακός ρυθμός), είναι ένα δισκίο των 75 mg του Clopidogrel Taw Pharma ανά ημέρα που λαμβάνεται από του στόματος με ή χωρίς τροφή, και την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

Εάν εμφανίσετε έντονο θωρακικό πόνο (ασταθή στηθάγχη ή καρδιακό επεισόδιο), ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει 300 mg ή 600 mg Clopidogrel Taw Pharma (4 ή 8 δισκία των 75 mg) μία φορά κατά την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια τη συνιστώμενη δόση του ενός δισκίου των 75 mg Clopidogrel Taw Pharma ημερησίως όπως περιγράφεται παραπάνω.

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 Clopidogrel Taw Pharma (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 Clopidogrel Taw Pharma των 75 mg την ημέρα όπως περιγράφεται παραπάνω μαζί με ακετυλοσαλικυλικό οξύ για 3 εβδομάδες. Στη συνέχεια ο γιατρός θα συνταγογραφήσει είτε Clopidogrel Taw Pharma μόνο είτε ακετυλοσαλικυλικό οξύ μόνο.

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

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Clopidogrel Taw Pharma από την κανονική**

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

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Clopidogrel Taw Pharma**

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

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

Για τις συσκευασίες των 7, 14, 28, 56, 84 δισκίων (ημερολογιακή κυψέλη), μπορείτε να ελέγξετε ποιά ήταν η τελευταία ημέρα που πήρατε το δισκίο του Clopidogrel Taw Pharma βλέποντας τις ημέρες που είναι τυπωμένες στην κυψέλη.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Clopidogrel Taw Pharma**

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

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

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

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

##### **Επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως αν παρουσιάσετε:**

- πυρετό, σημεία λοίμωξης ή υπερβολικής κόπωσης. Αυτά πιθανώς να εμφανιστούν λόγω των σπάνιων περιπτώσεων 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 Taw Pharma είναι η αιμορραγία.**

Η αιμορραγία πιθανόν να παρουσιαστεί ως αιμορραγία από το στομάχι ή το έντερο, μώλωπες, αιμάτωμα (ασυνήθιστη αιμορραγία ή μώλωπας κάτω από το δέρμα), αιμορραγία από τη μύτη, αίμα στα ούρα. Σε μικρό αριθμό περιπτώσεων, έχει αναφερθεί αιμορραγία στα μάτια, στο εσωτερικό της κεφαλής, στον πνεύμονα ή στις αρθρώσεις.

##### **Εάν παρατηρήσετε παρατεταμένη αιμορραγία όταν παίρνετε το Clopidogrel Taw Pharma**

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

##### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:**

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

Διάρροια, κοιλιακός πόνος, δυσπεψία ή καύσος.

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

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

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

Ίλιγγος, διογκωμένο στήθος 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 ζέστης με ξαφνική γενικευμένη δυσφορία μέχρι λιποθυμίας), οίδημα στο στόμα, φλύκταινες του δέρματος, αλλεργία του δέρματος, φλεγμονή του στοματικού βλεννογόνου/ έλκη στο στόμα (στοματίτιδα), πτώση της αρτηριακής πίεσης, σύγχυση, παραισθήσεις, πόνος στις αρθρώσεις, μυϊκός πόνος, αλλαγές στη γεύση ή απώλεια της γεύσης των τροφών.



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

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας με θωρακικό ή κοιλιακό πόνο, επίμονα 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 το 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 αναφέρεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσεται το Clopidogrel Taw Pharma**

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

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

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

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

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

#### **Τι περιέχει το Clopidogrel Taw Pharma**

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

Τα άλλα συστατικά είναι:

- Πυρήνας δισκίου: κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, διοξείδιο του πυριτίου κolloειδές άνυδρο, κροσποβιδόνη (τύπου Α), πολυαιθυλενογλυκόλη 6000, κικέλαιο υδρογονωμένο (βλ. παράγραφο 2 «Το Clopidogrel Taw Pharma περιέχει υδρογονωμένο κικέλαιο»)
- Επικάλυψη: πολυβινυλαλκοόλη, τιτανίου διοξείδιο (E171), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), τάλκης και πολυαιθυλενογλυκόλη 3000.

#### **Εμφάνιση του Clopidogrel Taw Pharma και περιεχόμενο της συσκευασίας**

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

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

Διατίθενται σε κουτιά που περιέχουν 7, 14, 28, 56, 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία συσκευασμένα σε ημερολογιακές κυψέλες.

Διατίθενται σε κουτιά που περιέχουν 30x1 και 50x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία συσκευασμένα σε διάτρητες κυψέλες μονάδας δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

Taw Pharma (Ireland) Limited  
104 Lower Baggot Street  
Dublin 2  
Ιρλανδία

**Παραγωγός**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία  
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Γερμανία

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

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Ceská republika**

Mylan Healthcare CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28116932

**Malta**

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

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

**Nederland**

Mylan B.V  
Tel: + 31 (0) 20 426 3300

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 24 18

**España**

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

**Polska**

Mylan 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 21 412 72 56

**Hrvatska**

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

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 3902-612 46921

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: + 357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Slovenija**

Mylan Healthcare d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatrix Slovakia s.r.o  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatrix OY  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις:**

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