

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Platel® 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg clopidogrel (κλοπιδογρέλης), και besilate. Έκδοχα: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2,6 mg μονοϋδρικής λακτόζης. 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**

Το Platel® ενδείκνυται σε ενήλικες για την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε: Ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου (από λίγες ημέρες μέχρι λιγότερο από 35 ημέρες), ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (από 7 ημέρες μέχρι λιγότερο από 6 μήνες), ή εγκατεστημένη περιφερική αρτηριακή νόσο. Για περισσότερες πληροφορίες παρακαλείσθε να αναφερθείτε στη παράγραφο 5.1.

**4.2 Δοσολογία και Τρόπος Χρήρησης**

**Ενήλικες και ηλικιωμένοι:** Το Platel® πρέπει να δίνεται ως εφάπαξ ημερήσια δόση των 75 mg με ή χωρίς τη λήψη τροφής.

**Παιδιά:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης σε παιδιά και εφήβους δεν έχει τεκμηριωθεί.

**Νεφρική ανεπάρκεια:** Η θεραπευτική εμπειρία με κλοπιδογρέλη είναι περιορισμένη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4).

**Ηπατική ανεπάρκεια:** Η θεραπευτική εμπειρία με κλοπιδογρέλη είναι περιορισμένη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική νόσο που μπορεί να έχουν αιμορραγική προδιάθεση (βλ. παράγραφο 4.4).

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα του φαρμακευτικού προϊόντος

- Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια
- Ενεργές παθολογική αιμορραγία, όπως πεπτικό έλκος ή ενδοκρανιακή αιμορραγία

**4.4 Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά τη Χρήση**

Λόγω του κινδύνου αιμορραγίας και αιματολογικών ανειδίκευτων ενεργειών, **πρέπει** να διενεργείται εγκαίρως έλεγχος των έμφραγμα 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 **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 ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ), ηπαρίνη, αναστολείς της γλυκοπρωτεϊνικής IIb/IIIa ή μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της καρβοξυλτικής Cox-2.

Οι ασθενείς **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 χειρουργείο. Η σύγχρονη χορήγηση της κλοπιδογρέλης με αντιπηκτικά από το στόμα δεν συνιστάται επειδή μπορεί να επιδεινώσει 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 πρέπει να διακοπεί κατά 7 ημέρες πριν από την επέμβαση. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν το γιατρό και τον οδοντίατρο τους ότι λαμβάνουν κλοπιδογρέλη, πριν από τον προγραμματισμό κάθε χειρουργικής επέμβασης και πριν από τη λήψη κάθε νέου φαρμάκου. Η κλοπιδογρέλη παρατείνει το χρόνο ροής και **πρέπει** να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς οι οποίοι έχουν παθήσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (ιδίαιτερα γαστρεντερικές και ενδοφθάλμιες).

Οι ασθενείς **πρέπει** να ενημερωθούν ότι όταν λαμβάνουν κλοπιδογρέλη (μόνη ή σε συνδυασμό με ΑΣΟ) ίσως χρειαστεί περισσότερο χρόνος απ' ό,τι συνήθως προκειμένου να σταματήσει η αιμορραγία, και ότι **πρέπει** να αναφέρουν οποιαδήποτε ασυνήθιστη αιμορραγία (σημείο ή διάρκεια) στο γιατρό τους.

Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί θρομβωτική θρομββοκυτική πορφύρα (ΤΤΡ) μετά από χρήση κλοπιδογρέλης, μερικές φορές μετά από μικρή διάρκεια έκθεσης. Χαρακτηρίζεται από θρομβοπενία και μικροαγγειοπαθητική αμολυτική αναιμία που συνδέεται είτε με νευρολογικά ευρήματα, νεφρική δυσλειτουργία ή με πυρετό. Η ΤΤΡ είναι μια δυνητικά θανατηφόρος κατάσταση που απαιτεί έγκαιρη αγωγή, συμπεριλαμβανομένης της πλάσμοφαίρεσης.

Λόγω της έλλειψης δεδομένων, η κλοπιδογρέλη δεν μπορεί να συστηθεί κατά τις πρώτες 7 ημέρες μετά από οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο.

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

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

Η κλοπιδογρέλη περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή δυσασπορόφηση γλυκόζης – γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων**

**Αντιπηκτικά από το στόμα:** Η συγχρόνηση κλοπιδογρέλης με αντιπηκτικά από το στόμα δεν συνιστάται διότι μπορεί να επιδεινώσει την ένταση της αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

**Αναστολείς γλυκοπρωτεϊνικής IIb/IIIa:** Η κλοπιδογρέλη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που μπορεί να αντιμετωπίζουν κίνδυνο αυξημένης αιμορραγίας από τραύμα, χειρουργική επέμβαση ή άλλες παθολογικές καταστάσεις και λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολείς γλυκοπρωτεϊνικής IIb/IIIa (βλ. παράγραφο 4.4).

**Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ):** Το ΑΣΟ δε μετράβλε η 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. Μια φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ κλοπιδογρέλης και ΑΣΟ είναι πιθανή, με αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας. Συνεπώς, η συγχρόνηση τους **πρέπει** να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4). Πάντως, η κλοπιδογρέλη και το ΑΣΟ χορηγήθηκαν μαζί για περισσότερο από ένα χρόνο (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 μετράβλε τη δράση της ηπαρίνης στην πήξη. Η ταυτόχρονη χορήγηση της ηπαρίνης δεν επηρέασε την αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων που προκαλείται από την κλοπιδογρέλη. Μια φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ κλοπιδογρέλης και ηπαρίνης είναι πιθανή, με αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας. Συνεπώς, η συγχρόνηση τους πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

**Θρομβολυτικά:** Η ασφάλεια της ταυτόχρονης χορήγησης κλοπιδογρέλης, εξειδικευμένων ή μη για το ινώδες θρομβολυτικών παραγόντων και ηπαρίνης 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 συγχρόνηθηκαν 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 γαστρεντικό. Ωστόσο, λόγω της έλλειψης μελετών αλληλεπίδρασης με άλλα ΜΣΑΦ είναι προς το παρόν αδιευκρίνιστο εάν υπάρχει δυνητικά αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας από το γαστρεντικό με όλα τα ΜΣΑΦ. Συνεπώς το ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της καρβοξυλικής Cox-2 και η κλοπιδογρέλη πρέπει να συγχρόνησονται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

**Άλλες ταυτόχρονες θεραπείες:** Ένας αριθμός κλινικών μελετών έχουν γίνει με την κλοπιδογρέλη και άλλα συγχρόνησιμα φάρμακα, ώστε να ερευνηθεί η δυνατότητα φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων. Καμία κλινικά αξιοσημείωτη φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση δεν παρατηρήθηκε, όταν η κλοπιδογρέλη συγχρόνηθηκε με ατενολόλη, νιφεδιπίνη, ή με ατενολόλη και νιφεδιπίνη μαζί. Επιπλέον, η φαρμακοδυναμική της κλοπιδογρέλης δεν επηρεάστηκε σημαντικά με τη συγχρόνηση φαινοβαρβιτόλης, σιμετιδίνης ή ιστιρογίνης. Η φαρμακοκινητική της διγοξίνης ή της θεοφυλλίνης δεν μεταβλήθηκε με τη συγχρόνηση της κλοπιδογρέλης. Τα αντιόξινα δε μετράβλε τον βαθμό της απορρόφησης της κλοπιδογρέλης.

Στοιχεία από μελέτες με ηπατικά μικροσώματα ανθρώπου έδειξαν ότι ο μεταβολίτης καρβοξυλικό οξύ της κλοπιδογρέλης θα μπορούσε να αναστείλει τη δραστηριότητα του Κυτοχρώματος P450 2C9. Αυτή θα μπορούσε δυνητικά να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα φαρμάκων όπως η φαινοϊνίνη και η τολβουταμίδη και τα ΜΣΑΦ, τα οποία μεταβολίζονται από το Κυτοχρώμα P450 2C9. Δεδομένα από τη μελέτη Carpie δείχνουν ότι η φαινοϊνίνη και η τολβουταμίδη μπορούν να συγχρόνησονται με ασφάλεια με την κλοπιδογρέλη.

Εκτός από τις πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις με συγκεκριμένα φάρμακα που περιγράφονται παραπάνω, δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης της κλοπιδογρέλης με μερικά γνωστά φάρμακα που χορηγούνται σε ασθενείς με αθηροθρομβωτική ασθένεια. Ωστόσο ασθενείς που συμμετείχαν στις κλινικές μελέτες με την κλοπιδογρέλη έλαβαν ποικιλία συγχρόνησιμων φαρμάκων συμπεριλαμβανομένων διουρητικών, β-αναστολέων, ανταγωνιστών του μεταρρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACEI), ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου, παραγόντων μείωσης των επιπέδων χοληστερόλης, αγγειοδιασταλτικών των στεφανιαίων αγγείων, αντιθρομβωτικών φαρμάκων (συμπεριλαμβανομένων της ινσουλίνης), αντιπηκτικών παραγόντων και ανταγωνιστών της γλυκοπρωτεϊνικής IIb/IIIa χωρίς ευρήματα κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων αλληλεπιδράσεων.

**4.6 Κύηση και Γαλουχία**

Επειδή δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με την έκθεση 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 επικινδύνες επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

Δεν είναι γνωστό εάν η κλοπιδογρέλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η κλοπιδογρέλη απεκκρίνεται στο γάλα.

Ως μέτρο προφύλαξης, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με κλοπιδογρέλη.

**4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

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

**4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες**

Η ασφάλεια της κλοπιδογρέλης αξιολογήθηκε σε περισσότερους από 42.000 που έλαβαν μέρος σε κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων πλέον των 9.000 ασθενών που έκαναν θεραπεία για 1 χρόνο ή περισσότερο. Οι σχετικές με το φάρμακο κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις μελέτες Carpie, Curu, Clarity και Commit περιγράφονται παρακάτω. Η συνολική ανοχή της κλοπιδογρέλης 75 mg ημερησίως ήταν παρόμοια με εκείνη του ΑΣΟ 325 mg ημερησίως στη μελέτη Carpie, ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο και τη φυλή. Επιπλέον της εμπειρίας από κλινικές μελέτες, ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί αυθόρμητα.

Η αιμορραγία είναι η συνήθεστερη ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει αναφερθεί τόσο στις κλινικές μελέτες όσο και μετά την κυκλοφορία σκευασμάτων κλοπιδογρέλης και κυρίως έχει αναφερθεί κατά τον πρώτο μήνα αγωγής. Σε ασθενείς της μελέτης Carpie, που έλαβαν θεραπεία είτε με κλοπιδογρέλη είτε με ΑΣΟ, η ολική συχνότητα κάθε είδους αιμορραγίας ήταν 9,3%. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών περιστατικών ήταν 1,4% για την κλοπιδογρέλη και 1,6% για το ΑΣΟ.

Στη μελέτη Cure το ποσοστό των επεισοδίων μείζονας αιμορραγίας ήταν για την κλοπιδογρέλη + ΑΣΟ 0,8% (εξαρτώμενο από το ΑΣΟ (<100 mg: 2,6%, 100-200mg: 3,5%, > 200 mg: 4,9%) όπως και το ποσοστό των επεισοδίων μείζονας αιμορραγίας για εικονικό φάρμακο + ΑΣΟ (<100mg: 2%, 100-200mg: 2,3%, > 200 mg: 4,0%).

Ο κίνδυνος αιμορραγίας (επικίνδυνη για τη ζωή, μείζονος, ελάσσονος, άλλης) ελαττώθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης: 0-1 μήνες (κλοπιδογρέλη: 9,6%, εικονικό φάρμακο: 6,6%), 1-3 μήνες (κλοπιδογρέλη: 4,5%, εικονικό φάρμακο: 2,3%), 3-6 μήνες (κλοπιδογρέλη: 3,8%, εικονικό φάρμακο: 1,6%), 6-9 μήνες (κλοπιδογρέλη: 3,2% εικονικό φάρμακο: 1,5%), 9-12 μήνες (κλοπιδογρέλη): 1,9%, εικονικό φάρμακο: 1,0%).

Δεν παρουσιάστηκαν επιπλέον μείζονες αιμορραγίες με κλοπιδογρέλη + ΑΣΟ σε διάστημα 7 ημερών μετά την επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, σε ασθενείς που σταμάτησαν τη θεραπεία περισσότερες από 4 ημέρες πριν την επέμβαση (4,4% κλοπιδογρέλη + ΑΣΟ έναντι 5,3% εικονικού φαρμάκου + ΑΣΟ). Σε ασθενείς που συνέχισαν την αγωγή στο διάστημα των 5 ημερών πριν την επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, η συχνότητα των επεισοδίων ήταν 9,6% για την κλοπιδογρέλη + ΑΣΟ και 6,3% για το εικονικό φάρμακο + ΑΣΟ.

Στη μελέτη Clarity υπήρχε συνολική αύξηση των αιμορραγιών στην ομάδα κλοπιδογρέλης + ΑΣΟ (17,4%) έναντι της ομάδας εικονικού φαρμάκου + ΑΣΟ (12,9%). Η συχνότητα εμφάνισης μείζονας αιμορραγίας ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων (1,3% έναντι 1,1% για τις ομάδες κλοπιδογρέλη + ΑΣΟ και εικονικό φάρμακο + ΑΣΟ, αντίστοιχα). Τα αποτελέσματα αυτά ισχύουν και για τις υποομάδες ασθενών όπως ορίζονται από baseline χαρακτηριστικά και από τον τύπο της ιαωδολογικής ή ηπαρικής θεραπείας.

Στη μελέτη Commit, το συνολικό ποσοστό μη εγκεφαλικής μείζονας αιμορραγίας ή εγκεφαλικής αιμορραγίας ήταν χαμηλό και παρόμοιο εντός των δύο ομάδων (0,6% έναντι 0,5% για τις ομάδες κλοπιδογρέλη + ΑΣΟ και εικονικό φάρμακο + ΑΣΟ, αντίστοιχα). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν είτε στις κλινικές μελέτες ή αναφέρθηκαν αυτόνομα παρουσιάζονται στον πίνακα που ακολουθεί. Η συχνότητα ορίζεται με βάση τις ακόλουθες παραδοχές. Συχνές (>1/100 έως <1/10), όχι συχνές (<1/100 έως <1/1000), σπάνιες (>1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000). Εντός κάθε κατηγορίας συστήματος – οργάνου, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

| Κατηγορία Συστήματος-Οργάνου   | Συχνές   | Όχι Συχνές   | Σπάνιες   | Πολύ Σπάνιες   |
|--|--|--|---|--|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος                 | θρομβοπενία, λευκοπενία, ηωσινοφιλία                         |  | Ουδετεροπενία, συμπεριλαμβανομένης σοβαρής ουδετεροπενίας | Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (ΤΤΡ) (βλ. παράγραφο 4.4), απλαστική αναιμία, <b>πανκυτταροπενία</b> , ακοκκιοκυταραιμία, σοβαρή θρομβοπενία, κοκκιοκυταροπενία, αναιμία |
| Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος                                     | Ψυχιατρικές διαταραχές                                       |  |   | Ορόνοση, αναφυλακτικές αντιδράσεις   |
| Διαταραχές νευρικού συστήματος   |  | Ενδοκρανιακή αιμορραγία (αναφέρθηκαν μερικές περιπτώσεις με θανατηφόρα έκβαση), ποнокεφαλος, παραισθησία, ζάλη |   | Παραίσθησιες σύγχυση   |
| Οφθαλμικές Διαταραχές  |  | Οφθαλμική αιμορραγία (επιπεφυκίτιδα, βολβός, αμφιβλητρωειδούς)   | Ίλιγγος   | Αλλοίωση της γεύσης  |
| Διαταραχές ωτός και Λαβυρινθού   |  |  |   |  |
| Αγγειακές διαταραχές   | Αιμάτωμα   |  |   | Σοβαρή αιμορραγία, αιμορραγία χειρουργικών τομών, αγγειίτιδα, υπέρταση   |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Επίσταξη   |  |   | Αιμορραγία αναπνευστικής οδού (αιμόπτυση, πνευμονική αιμορραγία), βρογχόσπασμος, διάμεση πνευμονίτιδα  |
| Διαταραχές γαστρεντερικού συστήματος                                     | Γαστρεντερική αιμορραγία, διάρροια, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία | Γαστρικό και δωδεκαδακτυλικό έλκος, γαστρίτιδα, έμετος, ναυτία, δυσκολιότητα, μεταωρισμός                      | Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία                              | Γαστρεντερική και οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία με θανατηφόρα έκβαση, παγκρεατίτιδα, κοιλίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της ελκώδους ή λεμφκοκυταρικής), στοματίτιδα          |

| Κατηγορία Συστήματος-Οργάνου   | Συχνές                            | Όχι Συχνές  | Σπάνιες | Πολύ Σπάνιες   |
|--|-----------------------------------|---|---------|--|
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων                                      |                                   |   |         | Όξεία ηπατική ανεπάρκεια, ηπατίτιδα, παθολογικές εργα-στηριακές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας   |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού                              | Μώλωπες                           | Εξάνθημα, κνησμός, αιμορραγία δερμά-τος (πορφύρα)                     |         | Φυσαλλιδιώδη δερματίτιδα (τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson πολύμορφο ερίθημα), αγγειοοίδημα, ερυθηματώδη εξανθήματα, κνίδωση, έκζεμα, αμάλως λειχήνας |
| Διαταραχές του μυοσκε-λετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών |                                   |   |         | Μυοσκελετική αιμορραγία (αί-μαρθρο), αρθρίτιδα, αρθραλγία, μυαλγία   |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών                                 |                                   | Αιματουρία  |         | Σπειραματονεφρίτιδα, αύξηση κρεατινίνης αίματος  |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης                        | Αιμορραγία στη θέση παρακέν-νησης |   |         | Πυρετός  |
| Διερευνήσεις   |                                   | Παράταση του χρό-νου ροής, μείωση ουδετεροφίλων, μεί-ωση αιμοπεταλίων |         |  |

#### 4.9 Υπερδσοολογία

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

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

**Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:** Αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων εκτός ηταρίνης. Κωδικός ATC: B01AC04. Η κλοπιδογρέλη εκλεκτικά αναστέλλει τη δέσμευση της διφωσφορικής αδενονίνης (ADP) στον αντίστοιχο υποδοχέα της στα αιμοπετάλια, και την προκαλούμενη από την ADP ενεργοποίηση του συμπλέγματος GPIIb/IIIa, αναστέλλοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Ο μεταβολισμός της **κλοπιδογρέλης** είναι απαραίτητος, προκειμένου να προκληθεί η αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Η κλοπιδογρέλη επίσης αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από άλλους αγωνιστές, αποκλείοντας την ενίσχυση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων από την απελευθερούμενη ADP. Η κλοπιδογρέλη δρα μεταβάλλοντας κατά τρόπο μη αναστρέψιμο τον υποδοχέα της ADP στα αιμοπετάλια. Συνεπώς, τα αιμοπετάλια που εκτίθενται στην κλοπιδογρέλη επηρεάζονται για τον υπόλοιπο χρόνο της ζωής τους και η επάνοδος της φυσιολογικής αιμοπεταλιακής λειτουργίας εμφανίζεται με ρυθμό που αντιστοιχεί με τον κύκλο ζωής των αιμοπεταλίων.

Επαναλαμβανόμενες δόσεις των 75 mg την ημέρα προκάλεσαν σημαντική αναστολή της παρακολούθησης από την ADP συσσώρευσης των αιμοπεταλίων από την πρώτη ημέρα. Η αναστολή αυτή αυξήθηκε προοδευτικά και έφτασε σε σταθερά επίπεδα μεταξύ της 3ης και 7ης ημέρας. Σε σταθερά επίπεδα, η αναστολή της αιμοπεταλιακής συσσώρευσης που παρατηρήθηκε με δόση 75 mg την ημέρα, ήταν της τάξης του 40% έως 60%. Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων και ο χρόνος ροής επανήλθαν σταδιακά στα αρχικά επίπεδα, γενικά μέσα σε 5 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης έχει αξιολογηθεί σε 4 διπλές – τυφλές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν πάνω από 80.000 ασθενείς: η Caripie, μια μελέτη σύγκρισης της κλοπιδογρέλης έναντι του ΑΖΟ και οι Cure, Clarity και Commit, μελέτες σύγκρισης της κλοπιδογρέλης έναντι εικονικού φαρμάκου, όπου και τα δύο φάρμακα χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με ΑΖΟ και άλλη συγκεκριμένη θεραπεία.

**Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, πρόσφατο εγκεφαλικό επεισόδιο ή περιφερική αρτηριακή νόσος:**

Η μελέτη Caripie συμπεριλάβε 19.185 ασθενείς με αθηροθρόμβωση, που είχε εκδηλωθεί με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου (<35 ημέρες), πρόσφατο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (μεταξύ 7 ημερών και 6 μηνών) ή εγκατεστημένη περιφερική αρτηριακή νόσο (ΠΑΝ). Έγινε τυχαίοποίηση των ασθενών σε ομάδες κλοπιδογρέλης 75 mg/ημέρα ή ΑΖΟ 325 mg/ημέρα και η παρακολούθηση διήρκεσε για 1 έως 3 χρόνια. Στην υποομάδα με έμφραγμα του μυοκαρδίου οι περισσότεροι από τους ασθενείς έλαβαν ΑΖΟ 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 εγκεφαλικού επεισοδίου και αγγειακού θανάτου) συγκρινόμενη με ΑΖΟ. Χρησιμοποιώντας το μοντέλο στατιστικής ανάλυσης με σκοπό τη θεραπεία 939 επεισόδια εξετάστηκαν στην ομάδα της κλοπιδογρέλης, και 1.020 επεισόδια με ΑΖΟ (μείωση του σχετικού κινδύνου (RRR) 8,7% [95% CI: 0,2 έως 16,4], p = 0,045) που αντιστοιχεί για κάθε 1000 ασθενείς που έλαβαν αγωγή για 2 χρόνια σε 10 [CI: 0 έως 20] επιπλέον ασθενείς να έχουν προφυλαχθεί από το να εμφανίσουν ένα νέο ισχαιμικό επεισόδιο. Ανάλυση της ολικής θνησιμότητας σαν ένα δευτερογενές τελικό σημείο δεν έδειξε κάποια σημαντική διαφορά μεταξύ της κλοπιδογρέλης (5,8%) και του ΑΖΟ (6,0%).

Σε μια ανάλυση υποομάδας με χαρακτηρισμένη κατάσταση (έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμικό επεισόδιο και ΠΑΝ) το όφελος αποδείχθηκε μέγιστο (επιτυγχάνοντας στατιστική διαφορά p = 0,003) σε ασθενείς που είχαν συμπεριληφθεί λόγω ΠΑΝ (ιδίως σε εκείνους που είχαν επίσης ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου) (RRR = 23,7%, CI: 8,9 έως 36,2) και μικρότερο (όχι σημαντικά διαφορετικό από ΑΖΟ) σε ασθενείς με εγκεφαλικό (RRR = 7,3%, CI: -5,7 έως 18,7 [p=0,258]). Σε ασθενείς που είχαν συμπεριληφθεί στη μελέτη με μόνη αιτιολογία πρόσφατου εμφράγματος του μυοκαρδίου, η κλοπιδογρέλη ήταν αριθμητικά καλύτερη αλλά όχι στατιστικά διαφορετική από το ΑΖΟ (RRR = -4,0%, CI: -22,5 έως 11,7 [p=0,639]). Επιπλέον η ανάλυση μιας υποομάδας με βάση την ηλικία έδειξε ότι το όφελος από την κλοπιδογρέλη σε ασθενείς άνω των 75 ετών ήταν λιγότερο από εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς ≤ 75 ετών. Επειδή η μελέτη Caripie δεν ήταν σε θέση να εκτιμήσει την αποτελεσματικότητα των επί μέρους υποομάδων, δεν είναι σαφές εάν οι διαφορές στη σχετική ελάττωση του κινδύνου στις υποομάδες με χαρακτηρισμένη κατάσταση είναι πραγματικές, ή αποτέλεσμα τύχης.

#### 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από επαναλαμβανόμενες ημερήσιες δόσεις 75 mg από το στόμα η κλοπιδογρέλη απορροφάται ταχύτατα. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις του αρχικού μορίου στο πλάσμα είναι πολύ χαμηλές και κάτω από το ανιχνεύσιμο όριο (0,00025mg/l) μετά από 2 ώρες. Η απορρόφηση είναι τουλάχιστον 50% με βάση τη μέτρηση αποβολής των μεταβολιτών της κλοπιδογρέλης από ούρα.

Η κλοπιδογρέλη μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ και ο κύριος μεταβολίτης της, ο οποίος είναι ανενεργός, είναι το παράγωγο του καρβοξυλικού οξέος, που αντιπροσωπεύει περίπου το 85% της ουσίας που κυκλοφορεί στο πλάσμα. Το μέγιστο επίπεδο στο πλάσμα αυτού του μεταβολίτη (περίπου 3 mg/l) μετά τις επαναλαμβανόμενες από το στόματος δόσεις των 75 mg) εμφανίστηκε περίπου 1 ώρα μετά από τη λήψη της δόσης.

Η κλοπιδογρέλη είναι ένα προφάρμακο. Ο ενεργός μεταβολίτης, ένα παράγωγο θειόλης, σχηματίζεται από την οξείδωση της κλοπιδογρέλης σε 2-οxo-cloridogrel και την επακόλουθουσα υδρόλυση. Το στάδιο οξείδωσης ρυθμίζεται κυρίως από τα ισοένζυμα 2B6 και 3A4 του Κυτοχρώματος P450, και σε μικρότερη έκταση από 1A1, 1A2 και 2C19. Ο ενεργός μεταβολίτης θειόλης, ο οποίος απομονώθηκε in vitro, συνδέεται γρήγορα και μη αναστρέψιμα με υποδοχείς αιμοπεταλίων, αναστέλλοντας έτσι τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Αυτός ο μεταβολίτης δεν ανιχνεύθηκε στο πλάσμα.

Η κινητική του κύριου κυκλοφορούντος μεταβολίτη ήταν γραμμική (οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυξήθηκαν ανάλογα με τη δόση) σε δόσεις κλοπιδογρέλης μεταξύ 50 mg και 150 mg.

Η κλοπιδογρέλη και ο κύριος κυκλοφορών 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.

Στον άνθρωπο, μετά από μια από το στόμα δόση κλοπιδογρέλης οσημασμένης με <sup>14</sup>C, 50% περίπου αποβάλλεται με τα ούρα και 46% περίπου με τα κόπρανα σε διάστημα 120 ωρών μετά από τη λήψη της δόσης. Ο χρόνος ημίσειας απέκκρισης του κύριου κυκλοφορούντος μεταβολίτη ήταν 8 ώρες, μετά από την επ' άφα' και επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις 75 mg κλοπιδογρέλης την ημέρα, τα επίπεδα του κύριου κυκλοφορούντος μεταβολίτη στο πλάσμα ήταν χαμηλότερα σε άτομα με σοβαρή νεφρική νόσο (κάθαρση κρεατινίνης από 5 μέχρι 15ml/ min) συγκριτικά με άτομα που είχαν μέτρια νεφρική νόσο (κάθαρση κρεατινίνης από 30 μέχρι 60 ml/min) και με τα επίπεδα που παρατηρούνται σε άλλες μελέτες με υγιή άτομα. Αν και η αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων που προκαλείται από την ADP ήταν χαμηλότερη (25%) από αυτή που παρατηρήθηκε σε υγιή άτομα, η παράταση του χρόνου ροής ήταν παρόμοια με εκείνη που καταγράφηκε σε υγιή άτομα που λάμβαναν 75 mg κλοπιδογρέλης την ημέρα. Επιπροσθέτως, η κλινική ανοχή ήταν καλή σε όλους τους ασθενείς.

Η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική της κλοπιδογρέλης αξιολογήθηκαν σε μια μελέτη με εφάπαξ και πολλαπλή δόση σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με κίρρωση (Child-Pugh κατηγορία Α ή Β). Η ημερήσια δόση 75 mg κλοπιδογρέλης για 10 ημέρες ήταν ασφαλής και καλά ανεκτή. Η Cmax της κλοπιδογρέλης για την εφάπαξ δόση και τα θεραπευτικά επίπεδα για ασθενείς με κίρρωση ήταν κατά πολύ υψηλότερα από ότι στους υγιείς εθελοντές. Ωστόσο, τα επίπεδα στο πλάσμα του κύριου κυκλοφορούντος μεταβολίτη μαζί με τη δράση της κλοπιδογρέλης στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από το ADP και ο χρόνος ροής ήταν συγκρίσιμα μεταξύ αυτών των ομάδων.

#### 5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Κατά τη διάρκεια των μη κλινικών μελετών σε αρουραίους και σε μπαμπούνους, το πιο συχνά παρατηρούμενα αποτελέσματα ήταν ηπατικές μεταβολές. Αυτές παρατηρούνται σε δόσεις που αντιπροσωπεύουν τουλάχιστον 25 φορές την έκθεση που παρατηρήθηκε σε ανθρώπους που λάμβαναν κλινικές δόσεις των 75 mg/ημερησίως και ήταν επακόλουθα μιας επίδρασης στα ηπατικά μεταβολικά ένζυμα. Καμία επίδραση στα ηπατικά μεταβολικά ένζυμα δεν παρατηρήθηκε σε ανθρώπους που λάμβαναν κλοπιδογρέλη στις θεραπευτικές δόσεις.

Σε πολύ υψηλές δόσεις, αναφέρθηκε επίσης περιορισμένη γαστρική ανοχή (γαστρίτιδα, γαστρικές διαβρωτικές αλλοιώσεις και/ή έμετος) 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 μια σειρά in vitro και in vivo γονοτοξικών μελετών και δεν έδειξε γενετική τοξικότητα.

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 θηλάζουσες αρουραίες, η κλοπιδογρέλη προκάλεσε ελαφρά καθυστέρηση την 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 γαστρικής κανόνιτας) δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

### 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

#### 6.1 Κατάλογος Εκδόχων

Starch Pregelatinized, Cellulose Microcrystalline, Crospovidone, Silicon, Anhydrous Colloidal, Stearic Acid.Σύνθεση επικάλυψης: Opadry II Pink Powder 31K34111.Αποτελείται από: Lactose Monohydrate, HPMC 2910/Hydromellose 15CP (E464) (28%/W/W), Titanium Dioxide (E171) CI 77891 (23,6% W/W) , Triacetin (E1518) (8,0 W/W), Iron Oxid Red (E172) CI 77491 (0,4W/W), Carnauba Wax.

#### 6.2 Ασυμβατότητες: Δεν εφαρμόζεται.

#### 6.3 Διάρκεια Ζωής: 24 μήνες

#### 6.4 Ιδιαιτερές Προφυλάξεις κατά την Φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης και φύλαξης για το προϊόν αυτό. Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

#### 6.5 Φύση και Συστατικά του περιέκτη

Κουτί που περιέχει 14 δισκία των 75mg σε blister. (BLISTER 1x14) (OPA/ALUMINIUM/PVC/ALUMINIUM BLISTER)

Κουτί που περιέχει 28 δισκία των 75mg σε blister. (BLISTER 2x14) (OPA/ALUMINIUM/PVC/ALUMINIUM BLISTER)

Κουτί που περιέχει 30 δισκία των 75mg σε blister. (BLISTER 3x10) (OPA/ALUMINIUM/PVC/ALUMINIUM BLISTER)

Κουτί που περιέχει 50 δισκία των 75mg σε blister. (BLISTER 5x10) (OPA/ALUMINIUM/PVC/ALUMINIUM BLISTER)

Κουτί που περιέχει 84 δισκία των 75mg σε blister. (BLISTER 6x14) (OPA/ALUMINIUM/PVC/ALUMINIUM BLISTER)

Κουτί που περιέχει 90 δισκία των 75mg σε blister. (BLISTER 9x10) (OPA/ALUMINIUM/PVC/ALUMINIUM BLISTER)

Κουτί που περιέχει 100 δισκία των 75mg σε blister. (BLISTER 10x10) (OPA/ALUMINIUM/PVC/ALUMINIUM BLISTER)

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### 6.6 Οδηγίες Χρήσης/Χειρισμού: Καμία ειδική υποχρέωση.

### 7. ΕΠΙΘΥΜΙΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

PROTON PHARMA, ΑΝΩΝΥΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ, Αχαΐας 4 & Τροιζηνίας, 145 64 Ν Κηφισιά, Αττική.

Τηλ: 210-6254175, Fax: 210-6254190, e-mail: proton@protonpharma.gr

#### 8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 51323/13-07-2009

#### 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 13-7-2009

#### 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: -