

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

[Clopidogrel] 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

Έκδοχα: κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2,6 mg λακτόζη μονοϋδρική.

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

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ροζ, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

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

Για περισσότερες πληροφορίες παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 5.1.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

- Ενήλικες και ηλικιωμένοι

Η κλοπιδογρέλη πρέπει να δίνεται ως εφάπαξ ημερήσια δόση των 75 mg με ή χωρίς τροφή.

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 και μετά, να συνεχίζεται με 75 mg μία φορά την ημέρα (με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) 75 mg-325 mg ημερησίως). Καθώς υψηλότερες δόσεις ΑΣΟ συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας, συστήνεται η δόση ΑΣΟ να μην είναι μεγαλύτερη από 100 mg. Η βέλτιστη διάρκεια της αγωγής δεν έχει επίσημα προσδιοριστεί. Στοιχεία κλινικών δοκιμών υποστηρίζουν τη χρήση μέχρι 12 μήνες, με το μέγιστο όφελος να παρατηρείται στους 3 μήνες (βλ. παράγραφο 5.1).
- Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με 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 ασθενείς άνω των 75 ετών η κλοπιδογρέλη θα πρέπει να ξεκινά χωρίς δόση φόρτισης. Η συνδυασμένη θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά το συντομότερο δυνατό μετά την έναρξη των συμπτωμάτων και να συνεχίζεται το λιγότερο για τέσσερις εβδομάδες. Το όφελος από το συνδυασμό της κλοπιδογρέλης με ΑΣΟ για διάστημα μεγαλύτερο των τεσσάρων εβδομάδων δεν έχει μελετηθεί (βλέπε παράγραφο 5.1).

- Φαρμακογενετική

Περιορισμένη μεταβολική ικανότητα του CYP2C19 συσχετίζεται με μειωμένη ανταπόκριση στην κλοπιδογρέλη. Η βέλτιστη δοσολογία για άτομα με περιορισμένο μεταβολισμό θα πρέπει να καθορισθεί (βλ. παράγραφο 5.2).

- Παιδιατρικοί ασθενείς

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης σε παιδιά και εφήβους δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί.

- Νεφρική δυσλειτουργία

Η θεραπευτική εμπειρία είναι περιορισμένη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

- Ηπατική δυσλειτουργία

Η θεραπευτική εμπειρία είναι περιορισμένη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική νόσο, οι οποίοι μπορεί να παρουσιάσουν αιμορραγική προδιάθεση (βλ. παράγραφο 4.4).

### 4.3 Αντενδείξεις

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

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Λόγω του κινδύνου αιμορραγίας και αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών, θα πρέπει να διενεργείται εγκαίρως μέτρηση των έμμορφων συστατικών του αίματος, και/ή άλλες σχετικές εξετάσεις οποτεδήποτε κλινικά συμπτώματα που υποδηλώνουν αιμορραγία εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Όπως με άλλους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, η κλοπιδογρέλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που μπορεί να είναι σε κίνδυνο αυξημένης αιμορραγίας από τραύμα, χειρουργική επέμβαση ή άλλες παθολογικές καταστάσεις και σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με ΑΣΟ, ηπαρίνη, αναστολείς των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa ή μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της καρβοξυλάσης Cox-2. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για κάθε σημείο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένης της λανθάνουσας αιμορραγίας, ειδικά κατά τις πρώτες εβδομάδες της αγωγής και/ή μετά από επεμβατικές καρδιολογικές διαδικασίες ή χειρουργική επέμβαση. Η ταυτόχρονη χορήγηση της κλοπιδογρέλης με από 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, 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.

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.

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

**Φαρμακογενετική:** βάσει δεδομένων από τη βιβλιογραφία, ασθενείς με γενετικά μειωμένη λειτουργία του CYP2C19 έχουν χαμηλότερη συστηματική έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης και μειωμένες ανταποκρίσεις των αιμοπεταλίων και γενικά επιδεικνύουν υψηλότερα ποσοστά καρδιοαγγειακών συμβαμάτων μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου απ' ότι οι ασθενείς με φυσιολογική λειτουργία του CYP2C19 (βλ. παράγραφο 5.2).

Επειδή η κλοπιδογρέλη μεταβολίζεται στο δραστικό μεταβολίτη της εν μέρει από το CYP2C19, η χρήση φαρμάκων που αναστέλλουν την δράση αυτού του ενζύμου θα αναμένεται να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα του δραστικού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης και μείωση της κλινικής αποτελεσματικότητας. Ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που αναστέλλουν το CYP2C19 θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5 για την λίστα των αναστολέων του CYP2C19, βλ. επίσης παράγραφο 5.2).

Αν και τα δεδομένα για την αναστολή του CYP2C19 ποικίλλουν εντός της κατηγορίας των αναστολέων αντλίας πρωτονίων, κλινικές μελέτες υποδεικνύουν μία αλληλεπίδραση μεταξύ της κλοπιδογρέλης και πιθανώς όλων των μελών αυτής της κατηγορίας. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο. Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι άλλα φάρμακα που μειώνουν τα οξέα του στομάχου όπως οι H2 αποκλειστές ή τα αντιόξινα επηρεάζουν στην αντιαιμοπεταλιακή δράση της κλοπιδογρέλης.

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

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

Το [Clopidogrel] περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψης λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

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

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

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

*Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ):* το ΑΣΟ δε μετέβαλε την αναστολή που προκαλεί η κλοπιδογρέλη στην προκαλούμενη από την ADP συσσώρευση των αιμοπεταλίων, ενώ η κλοπιδογρέλη ενίσχυσε τη δράση του ΑΣΟ στην προκαλούμενη από το κολλαγόνο συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Ωστόσο, η ταυτόχρονη χορήγηση 500 mg ΑΣΟ δύο φορές την ημέρα για μια ημέρα δεν αύξησε σημαντικά την παράταση του χρόνου ροής που προκαλείται από τη λήψη της κλοπιδογρέλης. Μία φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ κλοπιδογρέλης και ΑΣΟ είναι πιθανή, με αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας. Συνεπώς, η συγχορήγηση τους θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4). Πάντως, η κλοπιδογρέλη και το ΑΣΟ χορηγήθηκαν μαζί για διάστημα μέχρι ένα έτος (βλ. παράγραφο 5.1).

*Ηπαρίνη:* σε μια κλινική μελέτη που έγινε σε υγιή άτομα, η κλοπιδογρέλη δεν κατέστησε αναγκαία τη μεταβολή της δόσης της ηπαρίνης, ούτε μετέβαλε τη δράση της ηπαρίνης στην πήξη. Η ταυτόχρονη χορήγηση της ηπαρίνης δεν επηρέασε την αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων που προκαλείται από την κλοπιδογρέλη. Μία φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ κλοπιδογρέλης και ηπαρίνης είναι πιθανή, με αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας. Συνεπώς, η συγχορήγηση τους θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

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

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

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

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

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

#### *Άλλη ταυτόχρονη θεραπεία:*

Επειδή η κλοπιδογρέλη μεταβολίζεται εν μέρει μέσω του CYP2C19 στον ενεργό μεταβολίτη της, η χρήση φαρμάκων που αναστέλλουν την δραστηριότητα αυτού του ενζύμου αναμένεται να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα του δραστικού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης και μείωση της κλινικής αποτελεσματικότητας. Ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που αναστέλλουν το CYP2C19 πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2).

Φάρμακα που αναστέλλουν το CYP2C19 περιλαμβάνουν την ομεπραζόλη και εσομεπραζόλη, φλουβοξαμίνη, φλουοξετίνη, μοκλοβεμίδη, βορικοναζόλη, φλουκοναζόλη, τικλοδιπίνη, σιπροφλοξασίνη, σιμετιδίνη, καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη και χλωραμφενικόλη.

#### *Αναστολείς Αντλίας Πρωτονίων*

Αν και τα στοιχεία για την αναστολή του CYP2C19 ποικίλλουν εντός της κατηγορίας των Αναστολέων Αντλίας Πρωτονίων, τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών υποδεικνύουν μία αλληλεπίδραση μεταξύ της κλοπιδογρέλης και ενδεχομένως όλων των μελών αυτής της κατηγορίας. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση των Αναστολέων Αντλίας Πρωτονίων πρέπει να αποφεύγεται εκτός αν είναι απολύτως απαραίτητο. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι άλλα φάρμακα που μειώνουν το οξύ του στομάχου όπως οι H<sub>2</sub> αποκλειστές ή τα αντιόξινα επηρεάζουν την αντιαιμοπεταλιακή δραστηριότητα της κλοπιδογρέλης.

Εκτός από τις πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις με συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα που περιγράφονται παραπάνω, δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης της κλοπιδογρέλης με μερικά φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται συχνά σε ασθενείς με αθηροθρομβωτική ασθένεια. Ωστόσο, ασθενείς που συμμετείχαν στις κλινικές δοκιμές με την κλοπιδογρέλη έλαβαν μια ποικιλία συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων συμπεριλαμβανομένων των διουρητικών, των β-αναστολέων, των ανταγωνιστών του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αναστολείς ΜΕΑ), των ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου, των παραγόντων μείωσης των επιπέδων χοληστερόλης, των αγγειοδιασταλτικών των στεφανιαίων αγγείων, των αντιδιαβητικών παραγόντων (συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης), των αντιεπιληπτικών παραγόντων και των ανταγωνιστών των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa χωρίς ευρήματα κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων αλληλεπιδράσεων.

#### 4.6 Κύηση και γαλουχία

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

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

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

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

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

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ασφάλεια της κλοπιδογρέλης αξιολογήθηκε σε περισσότερους από 42.000 ασθενείς που έχουν συμμετάσχει σε κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων περισσότερων από 9.000 ασθενών που έκαναν θεραπεία για 1 χρόνο ή περισσότερο. Οι κλινικά σχετικές με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις μελέτες CAPRIE, CURE, CLARITY και COMMIT περιγράφονται παρακάτω. Συνολικά, η κλοπιδογρέλη 75 mg ημερησίως ήταν συγκρίσιμη με το ΑΣΟ 325 mg ημερησίως στη μελέτη CAPRIE, ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο και τη φυλή. Επί πλέον της εμπειρίας από τις κλινικές μελέτες, ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί αυθορμήτως.

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

Σε ασθενείς της μελέτης CAPRIE που έλαβαν θεραπεία είτε με κλοπιδογρέλη είτε με ΑΣΟ, η συνολική συχνότητα κάθε είδους αιμορραγίας ήταν 9,3 %. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών περιστατικών ήταν 1,4 % για την κλοπιδογρέλη και 1,6 % για το ΑΣΟ.

Στη μελέτη CURE, το ποσοστό των επεισοδίων μείζονος αιμορραγίας ήταν για την κλοπιδογρέλη + ΑΣΟ δοσοεξαρτώμενο από το ΑΣΟ (<100 mg: 2,6%, 100-200 mg: 3,5%, >200 mg: 4,9%) όπως και το ποσοστό των επεισοδίων μείζονος αιμορραγίας για εικονικό φάρμακο + ΑΣΟ (<100 mg: 2,0%, 100-200 mg: 2,3%, >200 mg: 4,0%). Ο κίνδυνος αιμορραγίας (επικίνδυνης για τη ζωή, μείζονος, ελάσσονος, άλλης) μειώθηκε κατά τη διάρκεια της δοκιμής: κατά τους μήνες 0-1 (κλοπιδογρέλη: 9,6%, εικονικό φάρμακο: 6,6%), κατά τους μήνες 1-3 (κλοπιδογρέλη: 4,5%, εικονικό φάρμακο: 2,3%), κατά τους μήνες 3-6 (κλοπιδογρέλη: 3,8%, εικονικό φάρμακο: 1,6%), κατά τους μήνες 6-9 (κλοπιδογρέλη: 3,2%, εικονικό φάρμακο: 1,5%), κατά τους μήνες 9-12 (κλοπιδογρέλη: 1,9%, εικονικό φάρμακο: 1,0%). Δεν παρουσιάστηκαν επιπλέον μείζονες αιμορραγίες με τον συνδυασμό κλοπιδογρέλης + ΑΣΟ σε διάστημα 7 ημερών μετά την επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, σε ασθενείς που σταμάτησαν τη θεραπεία περισσότερες από 5 ημέρες πριν τη χειρουργική επέμβαση (4,4% κλοπιδογρέλη + ΑΣΟ έναντι 5,3% εικονικού φαρμάκου + ΑΣΟ). Σε ασθενείς που συνέχισαν την αγωγή εντός 5 ημερών από 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 μείζονος αιμορραγίας ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων (1,3% έναντι 1,1% για τις ομάδες κλοπιδογρέλης + ΑΣΟ και εικονικό φάρμακο + ΑΣΟ, αντίστοιχα). 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 (0,6% έναντι 0,5% για τις ομάδες κλοπιδογρέλης + ΑΣΟ και εικονικό φάρμακο + ΑΣΟ, αντίστοιχα).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που είτε εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών είτε αναφέρθηκαν αυθορμήτως παρουσιάζονται στον πίνακα που ακολουθεί. Η συχνότητά τους ορίζεται με βάση τις ακόλουθες παραδοχές: συχνές ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
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, κοκκιοκυτταροπενία, αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Ορονοσία, αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις
Ψυχιατρικές διαταραχές				Ψευδαισθήσεις, σύγχυση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ενδοκρανιακή αιμορραγία (αναφέρθηκαν ορισμένες περιπτώσεις με θανατηφόρο έκβαση), κεφαλαλγία, παραισθησία, ζάλη		Διαταραχές της γεύσης
Οφθαλμικές διαταραχές		Αιμορραγίες του οφθαλμού (επιπεφυκότος, ενδοφθάλμια, αμφιβληστροειδούς)		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Τίγγος	
Αγγειακές διαταραχές	Αιμάτωμα			Σοβαρή αιμορραγία, αιμορραγία από το χειρουργικό τραύμα, αγγειίτιδα, υπόταση

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Επίσταξη			Αιμορραγία από την αναπνευστική οδό (αιμόπτυση, πνευμονική αιμορραγία), βρογχόσπασμος, διάμεση πνευμονίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, διάρροια, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία	Γαστρικό έλκος και δωδεκαδακτυλικό έλκος, γαστρίτιδα, έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός	Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία	Γαστρεντερική και οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία με θανατηφόρο έκβαση, παγκρεατίτιδα, κολίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της ελκώδους ή λεμφοκυτταρικής κολίτιδας), στοματίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				Οξεία ηπατική ανεπάρκεια, ηπατίτιδα, μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Μώλωπας	Εξάνθημα, κνησμός, αιμορραγία από το δέρμα (πορφύρα)		Πομφολυγώδης δερματίτιδα (τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα), αγγειοοίδημα, ερυθματώδες εξάνθημα, κνίδωση, έκζεμα, ομαλός λειχήνας
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				Μυοσκελετική αιμορραγία (αίμαρθρο), αρθρίτιδα, αρθραλγία, μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Αιματουρία		Σπειραματονεφρίτιδα, αυξημένη κρεατινίνη αίματος

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αιμορραγία στη θέση παρακέντησης			Πυρετός
Έρευνες		Παρατεταμένος χρόνος ροής, μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων		

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Υπερδοσολογία μετά από χορήγηση κλοπιδογρέλης μπορεί να οδηγήσει σε παράταση του χρόνου ροής και επακόλουθες αιμορραγικές επιπλοκές. Εάν παρατηρηθούν αιμορραγίες θα πρέπει να εξεταστεί ποια είναι η κατάλληλη αγωγή.

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

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Η κλοπιδογρέλη είναι ένα προφάρμακο, ένας από τους μεταβολίτες της οποίας είναι αναστολέας της συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Η κλοπιδογρέλη πρέπει να μεταβολίζεται από τα CYP450 ένζυμα για να παράγει τον ενεργό μεταβολίτη ο οποίος αναστέλλει την συσσώρευση αιμοπεταλίων. Ο ενεργός μεταβολίτης της κλοπιδογρέλης αναστέλλει εκλεκτικά τη δέσμευση της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) προς τον P2Y<sub>12</sub> υποδοχέα των αιμοπεταλίων και την επακόλουθη μεσολαβούμενη ADP-ενεργοποίηση του γλυκοπρωτεϊνικού συμπλέγματος GPIIb/IIIa, αναστέλλοντας κατ' αυτόν το τρόπο την συγκέντρωση των αιμοπεταλίων. Λόγω της μη αναστρέψιμης δέσμευσης του υποδοχέα, τα αιμοπετάλια που εκτίθενται επηρεάζονται για τον υπόλοιπο χρόνο της ζωής τους (περίπου 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 διαφορετικούς από την ADP, αναστέλλεται επίσης, από την παρεμπόδιση της ενίσχυσης της ενεργοποίησης από την απελευθερούμενη ADP.

Επειδή ο ενεργός μεταβολίτης δημιουργείται από τα ένζυμα του CYP450, μερικά από τα οποία είναι πολυμορφικά ή υπόκεινται σε αναστολή από άλλα φάρμακα, δεν θα έχουν όλοι οι ασθενείς επαρκή αναστολή των αιμοπεταλίων.

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

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης έχει αξιολογηθεί σε 4 διπλές-τυφλές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν πάνω από 80.000 ασθενείς: η CAPRIE, μία μελέτη σύγκρισης της κλοπιδογρέλης έναντι του ΑΣΟ και οι CURE, CLARITY και COMMIT, 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 ημερών και 6 μήνες) ή εγκατεστημένη περιφερική αρτηριακή νόσο (ΠΑΝ). Έγινε τυχαιοποίηση των ασθενών σε ομάδες κλοπιδογρέλης 75 mg/ημέρα ή ΑΣΟ 325 mg/ημέρα και η παρακολούθηση διήρκεσε για 1 έως 3 χρόνια. Στην υποομάδα με έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι περισσότεροι από τους ασθενείς έλαβαν ΑΣΟ για τις πρώτες λίγες ημέρες μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

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

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

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

### Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Η μελέτη CURE συμπεριέλαβε 12.562 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (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 χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με ΑΣΟ (75-325 mg εφάπαξ ημερησίως) και άλλες καθιερωμένες αγωγές. Οι ασθενείς ήταν υπό αγωγή μέχρι και ένα χρόνο. Στη μελέτη CURE, σε 823 (6,6%) ασθενείς συγχορηγήθηκαν 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 συγχορήγηση ηπαρίνης.

Ο αριθμός των ασθενών που αξιολογήθηκαν ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο [θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI), ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο] ήταν 582 (9,3%) στην ομάδα της κλοπιδογρέλης και 719 (11,4%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, με 20% μείωση του σχετικού κινδύνου (95% CI 10%-28%,  $p=0,00009$ ) για την ομάδα της κλοπιδογρέλης (17% σχετική μείωση του κινδύνου όταν οι ασθενείς ήταν υπό συντηρητική αγωγή, 29% όταν είχαν υποβληθεί σε επέμβαση διαδερμικής διαλυτικής αγγειοπλαστικής στεφανιαίων (PTCA) με ή χωρίς τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent) στα στεφανιαία και 10% όταν είχαν υποβληθεί σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG)). Προλήφθηκαν νέα καρδιαγγειακά επεισόδια (πρωτεύον τελικό σημείο αξιολόγησης), με σχετικές μειώσεις του κινδύνου της τάξεως του 22% (CI: 8,6, 33,4), 32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3) και 14% (CI: -31,6, 44,2), κατά τη διάρκεια των διαστημάτων της μελέτης 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 και 9-12 μήνες, αντίστοιχα. Συνεπώς, μετά τους 3 μήνες αγωγής, το όφελος που παρατηρήθηκε στην ομάδα κλοπιδογρέλης + ΑΣΟ δεν αυξήθηκε περαιτέρω ενώ ο κίνδυνος αιμορραγίας παρέμεινε (βλ. παράγραφο 4.4).

Η χρήση της κλοπιδογρέλης στην CURE συσχετίστηκε με μείωση της ανάγκης για θρομβολυτική αγωγή (RRR= 43,3%, CI: 24,3%, 57%) και 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, κλπ.) ήταν σύμφωνα με τα αποτελέσματα της πρωταρχικής ανάλυσης. Συγκεκριμένα, σε μία post-hoc ανάλυση 2.172 ασθενών (17% του συνολικού πληθυσμού ασθενών της μελέτης CURE), οι οποίοι υποβλήθηκαν σε τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent) (Stent-CURE), τα δεδομένα έδειξαν ότι, όταν η κλοπιδογρέλη συγκρίνεται με το εικονικό φάρμακο, καταδεικνύεται σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου (RRR) κατά 26,2% στους ασθενείς που ελάμβαναν κλοπιδογρέλη ως προς το σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο (θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) και επίσης μία σημαντική μείωση κατά 23,9% του σχετικού κινδύνου ως προς το σύνθετο δευτερεύον καταληκτικό σημείο (θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ανθεκτική ισχαιμία). Επιπλέον, το προφίλ ασφάλειας της κλοπιδογρέλης σε αυτήν την υπο-ομάδα ασθενών δεν δημιούργησε κάποιο ιδιαίτερο πρόβλημα. Συνεπώς, τα αποτελέσματα από αυτό το υπο-σύνολο συμφωνούν με τα συνολικά αποτελέσματα της δοκιμής.

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

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

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

Ποσοστό δεκαπέντε τοις εκατό (15,0%) των ασθενών στην ομάδα της κλοπιδογρέλης και 21,7% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έφτασε στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο αξιολόγησης, αντιπροσωπεύοντας απόλυτη μείωση κατά 6,7% και 36% πιθανή μείωση χάριν της κλοπιδογρέλης (95% CI: 24, 47%,  $p < 0,001$ ), κυρίως σχετιζόμενες με μείωση του αποφρακτικού αρτηριακού εμφράκτου. Το όφελος αυτό υπήρχε σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας και του φύλου του ασθενούς, της εντόπισης του εμφράκτου και του τύπου του ινωδολυτικού ή της ηπαρίνης που χρησιμοποιήθηκε.

Η δοκιμή COMMIT με παραγοντικό σχεδιασμό 2x2 συμπεριέλαβε 45.852 ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν εντός 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων υποψία εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάλογες ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις (π.χ. ανάσπαση ST, κατάσπαση ST ή αριστερό σκελικό αποκλεισμό). Οι ασθενείς έλαβαν κλοπιδογρέλη (75 mg/ημέρα, n=22.961) ή εικονικό φάρμακο (n=22.891), σε συνδυασμό με ΑΣΟ (162 mg/ημέρα), για 28 ημέρες ή μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο. Τα σύνθετα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία και η πρώτη εμφάνιση επανέμφραξης, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή θανάτου. Ο πληθυσμός περιελάμβανε 27,8% γυναίκες, 58,4% ασθενείς  $\geq 60$  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 την χορήγηση ή όχι θρομβολυτικών και παρατηρήθηκε εντός 24 ωρών.

## 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 (περίπου 2,2-2,5 ng/ml μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 75mg) 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.

### Μεταβολισμός

Η κλοπιδογρέλη μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ. *In vitro* και *in vivo*, η κλοπιδογρέλη μεταβολίζεται με δύο κύριες μεταβολικές οδούς: μία κατά την οποία με τη μεσολάβηση των 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-clopidogrel. Επακόλουθος μεταβολισμός του ενδιάμεσου μεταβολίτη 2-οxo-clopidogrel καταλήγει στη δημιουργία του δραστικού μεταβολίτη, ένα παράγωγο θειόλης της κλοπιδογρέλης. *In vitro*, αυτή η μεταβολική οδός ρυθμίζεται από τα CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 και CYP2B6. Ο ενεργός μεταβολίτης θειόλη, ο οποίος απομονώθηκε *in vitro*, συνδέεται γρήγορα και μη αναστρέψιμα με υποδοχείς αιμοπεταλίων, αναστέλλοντας έτσι τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων.

### Απέκκριση

Στον άνθρωπο, μετά από μία από του στόματος δόση κλοπιδογρέλης σεσημασμένης με <sup>14</sup>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 μία από του στόματος εφάπαξ δόση 75 mg, 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

Διάφορα πολυμορφικά CYP450 ένζυμα ενεργοποιούν την κλοπιδογρέλη. Το CYP2C19 εμπλέκεται στη δημιουργία του ενεργού μεταβολίτη και του ενδιάμεσου μεταβολίτη 2-οxo-clopidogrel. Η φαρμακοκινητική και η αντιαιμοπεταλιακή δράση του δραστικού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης, όπως μετρήθηκαν με *ex vivo* μετρήσεις της συσσώρευσης αιμοπεταλίων, διαφέρουν ανάλογα με το γονότυπο του CYP2C19. Το αλληλόμορφο CYP2C19\*1 αντιστοιχεί σε πλήρως λειτουργικό μεταβολισμό ενώ τα αλληλόμορφα CYP2C19\*2 και CYP2C19\*3 αντιστοιχούν σε μειωμένο μεταβολισμό. Τα αλληλόμορφα CYP2C19\*2 και CYP2C19\*3 ευθύνονται για το 85% των αλληλόμορφων με μειωμένη λειτουργία τους λευκούς και 99% στους Ασιάτες.

Άλλα αλληλόμορφα που σχετίζονται με μειωμένο μεταβολισμό περιλαμβάνουν τα CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7, και \*8, αλλά αυτά είναι λιγότερο συχνά στο γενικό πληθυσμό. Δημοσιευμένες συχνότητες για τους συχνούς φαινότυπους και γονότυπους CYP2C19 περιλαμβάνονται στον παρακάτω πίνακα.

### CYP2C19 Φαινότυπος και Γονότυπος Συχνότητα

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

Μέχρι σήμερα, η επίδραση του CYP2C19 γονότυπου στη φαρμακοκινητική του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης έχει αξιολογηθεί σε 227 άτομα από 7 δημοσιευμένες μελέτες. Ο μειωμένος μεταβολισμός του CYP2C19 σε άτομα με ενδιάμεσο και περιορισμένο μεταβολισμό, μείωσε την C<sub>max</sub> και την AUC του ενεργού μεταβολίτη κατά 30-50% μετά από δόσεις φόρτισης των 300- ή 600-mg και δόσεις συντήρησης των 75 mg. Χαμηλότερη έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη έχει ως αποτέλεσμα μικρότερη αναστολή αιμοπεταλίων ή υψηλότερη υπολειμματική δραστικότητα από τα αιμοπετάλια. Μέχρι σήμερα, μειωμένες αντιαιμοπεταλιακές ανταποκρίσεις στην κλοπιδογρέλη έχουν περιγραφεί για άτομα με ενδιάμεσο και περιορισμένο μεταβολισμό σε 21 αναφερόμενες μελέτες που περιλαμβάνουν 4.520 άτομα. Η σχετική διαφορά στην αντιαιμοπεταλιακή ανταπόκριση μεταξύ γονοτυπικών ομάδων ποικίλλει μεταξύ των μελετών ανάλογα με τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης, αλλά είναι χαρακτηριστικά μεγαλύτερη από 30%.

Η συσχέτιση μεταξύ του γονότυπου του CYP2C19 και της έκβασης της θεραπείας με κλοπιδογρέλη αξιολογήθηκε σε 2 αναδρομικές αναλύσεις κλινικών δοκιμών (υπο-μελέτες της CLARITY [n = 465] και TRITON-TIMI 38 [n = 1.477]) και 5 ομαδοποιημένες μελέτες (σύνολο n = 6.489). Στην CLARITY και σε μία από τις ομαδοποιημένες μελέτες (n = 765, Trenk), τα ποσοστά καρδιαγγειακών συμβαμάτων δεν διέφεραν σημαντικά σε σχέση με το γονότυπο. Στην TRITON-TIMI 38 και σε 3 από τις ομαδοποιημένες μελέτες (n = 3.516, Collet, Sibbing, Giusti), ασθενείς με επηρεασμένη κατάσταση μεταβολισμού (συνδυασμοί ενδιάμεσου και περιορισμένου μεταβολισμού) είχαν υψηλότερο ποσοστό καρδιαγγειακών συμβαμάτων (θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, και εγκεφαλικό επεισόδιο) ή θρόμβωση των ενδοπροθέσεων τους συγκρινόμενοι με τους ασθενείς με εκτεταμένο μεταβολισμό. Στην πέμπτη ομαδοποιημένη μελέτη (n = 2.208 Simon), η αυξημένη συχνότητα των συμβαμάτων παρατηρήθηκε μόνο σε ασθενείς με περιορισμένο μεταβολισμό.

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

Μπορεί να υπάρχουν γενετικές παραλλαγές άλλων ενζύμων του CYP450 με επιδράσεις στην ικανότητα της δημιουργίας του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης.

### Ειδικοί πληθυσμοί

Η φαρμακοκινητική του ενεργού 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 δυσλειτουργία (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, εντούτοις, 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 άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων που προκαλείται από την ADP ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε σε υγιή άτομα. Η μέση παράταση του χρόνου ροής ήταν επίσης παρόμοια στις δυο ομάδες.

#### *Φυλή*

Η επικράτηση των αλληλόμορφων CYP2C19 που οδηγεί σε ενδιάμεσο και φτωχό CYP2C19 μεταβολισμό διαφέρει σύμφωνα με τη φυλή/εθνικότητα (βλ. Φαρμακογενετική). Από την βιβλιογραφία, είναι διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα σε πληθυσμούς της Ασίας για την αξιολόγηση της κλινικής εμπλοκής αυτού του γονότυπου του CYP στις διάφορες κλινικές εκδηλώσεις.

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

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

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

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

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

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

*Πυρήνας:*

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική,  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)  
Μαννιτόλη (E421)  
Κροσποβιδόνη (τύπου A)  
Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό,  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000  
Στεατικό οξύ (τύπου 50)  
Τάλκης

*Επικάλυψη:*

Υπρομελλόζη (E464)  
Σιδήρου οξειδίο ερυθρό (E 172)  
Λακτόζη μονοϋδρική  
Τριακετίνη (E1518)  
Τιτανίου διοξειδίο (E171)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

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

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

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

Κυψέλες από PVC/PE/PVDC-Aluminium ή κυψέλες από PA/ALL/PVC-Aluminium.  
Κουτιά που περιέχουν 14, 28, 30, 50, 84, 90 ή 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.  
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Δεν υπάρχουν.

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

GAP A.E.

Αγησιλάου 46  
17341 Άγιος Δημήτριος  
Αθήνα - Ελλάδα

**8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 33460/19-5-2010**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ: 19-5-2010**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 5-2010**