

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

H E A R T — F R E E

Clopidogrel besilate

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:

HEART - FREE 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:

Κάθε δισκίο περιέχει 111,86 mg Clopidogrel besilate (μοριακό ισοδύναμο των 75 mg κλοπιδογρέλης βάσης).

Έκδοχα: 2,80 mg Μονοϋδρική Λακτόζη / Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

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

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Τα δισκία HEART - FREE 75 mg είναι ροζ, στρογγυλά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, φέρουν χαραγμένο το <<75>> στη μία πλευρά.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ:

#### 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις:

Το HEART - FREE 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 στην παράγραφο 5.1.

#### 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:

- Ενήλικες και ηλικιωμένοι:

Το HEART - FREE 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:

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα του φαρμακευτικού προϊόντος.

- Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

- Ενεργός παθολογική αιμορραγία, όπως πεπτικό έλκος ή ενδοκρανιακή αιμορραγία.

#### 4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:

Λόγω του κινδύνου αιμορραγίας και αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών, **πρέπει** να διενεργείται εγκαίρως έλεγχος 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 **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 γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa ή μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της καρβοξυλάσης 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 διακόπτεται 7 ημέρες πριν από την επέμβαση. Οι ασθενείς **πρέπει** να ενημερώνουν το γιατρό και τον οδοντίατρό 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** (ιδιαίτερα γαστρεντερικές και ενδοφθάλμιες).

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

Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί θρομβωτική θρομββοπενική Πορφύρα (ΤΤΡ) 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 ΤΤΡ είναι μία δυνητικά θανατηφόρος κατάσταση που απαιτεί έγκαιρη αγωγή, συμπεριλαμβανομένης της πλασμαφαίρεσης.

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 χορηγείται 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 δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

#### **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:**

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

*Αναστολείς 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 **και** λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa (βλ. παράγραφο 4.4.).

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

**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 δυνητικά αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας από το γαστρεντερικό με όλα τα ΜΣΑΦ. Συνεπώς τα ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της καρβοξυλάσης Cox-2 και η κλοπιδογρέλη πρέπει να συγχωρηγούνται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4.).

**Άλλες ταυτόχρονες θεραπείες:** Ένας αριθμός κλινικών μελετών έχουν γίνει με την κλοπιδογρέλη και άλλα συγχωρηγούμενα φάρμακα, ώστε να ερευνηθεί η δυνατότητα φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων. Καμία κλινικά αξιοσημείωτη φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση δεν παρατηρήθηκε όταν η κλοπιδογρέλη συγχωρηγήθηκε με στενολόλη, νιφεδιπίνη, ή με στενολόλη και νιφεδιπίνη μαζί. 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 φαρμάκων όπως η φαινοτοΐνη και η τολβουταμίδα και τα ΜΣΑΦ, τα οποία μεταβολίζονται από το Κυτόχρωμα P450 2C9. Δεδομένα από την μελέτη CAPRIE δείχνουν ότι η φαινοτοΐνη και η τολβουταμίδα μπορούν να συγχωρηθούν 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 μια ποικιλία συγχωρηγούμενων φαρμάκων συμπεριλαμβανομένων διουρητικών, β-αναστολέων, ανταγωνιστών του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACEI), ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου, παραγόντων μείωσης των επιπέδων χοληστερόλης, αγγειοδιασταλτικών των στεφανιαίων αγγείων, αντιδιαβητικών φαρμάκων (συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης), αντιεπιληπτικών παραγόντων και ανταγωνιστών της γλυκοπρωτεΐνης 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 χρησιμοποιείτε την κλοπιδογρέλη κατά τη διάρκεια της κύησης 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.).

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 την διάρκεια θεραπείας με κλοπιδογρέλη.

#### **4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:**

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

#### **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες:**

Η ασφάλεια της κλοπιδογρέλης αξιολογήθηκε σε περισσότερους από 42.000 ασθενείς 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 CAPRIE, CURE, CLARITY και COMMIT περιγράφονται παρακάτω.

Η συνολική ανοχή της κλοπιδογρέλης 75 mg ημερησίως ήταν παρόμοια με εκείνη του ΑΣΟ

325 mg ημερησίως στη μελέτη CAPRIE, ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο και τη φυλή. Επιπλέον της εμπειρίας από κλινικές μελέτες, ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί αυθορμήτα.

Η αιμορραγία είναι η συνηθέστερη ενέργεια που έχει αναφερθεί τόσο στις κλινικές μελέτες όσο και μετά την κυκλοφορία σκευάσματος κλοπιδογρέλης και κυρίως έχει αναφερθεί κατά τον πρώτο μήνα αγωγής.

Σε ασθενείς της μελέτης CAPRIE, 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 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) 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 5 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 μείζονος 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 ινωδολυτικής ή ηπαρικής θεραπείας.

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 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 (>1/1.000 έως <1/100), 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> , ακοκκιοκυτταραιμία, σοβαρή θρομβοπενία, κοκκιοκυτταροπενία, αναιμία

Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος				Ορονοσία, αναφυλακτικές αντιδράσεις
Ψυχιατρικές διαταραχές				Παραισθήσεις, σύγχυση
Διαταραχές νευρικού συστήματος		Ενδοκρανιακή αιμορραγία (αναφέρθηκαν μερικές περιπτώσεις με θανατηφόρο έκβαση), πονοκέφαλος, παραισθησία, ζάλη		Αλλοίωση της γεύσης
Οφθαλμικές διαταραχές		Οφθαλμική αιμορραγία (επιπεφυκώτος, βολβού, αμφιβληστροειδούς)		
Διαταραχές ωτός και λαβυρίνθου			Ίλιγγος	
Αγγειακές διαταραχές	Αιμάτωμα			Σοβαρή αιμορραγία, αιμορραγία χειρουργικών τομών, αγγειίτιδα, υπόταση
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, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός	Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία	Γαστρεντερική και οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία με θανατηφόρο έκβαση, παγκρεατίτιδα, κολίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της ελκώδους ή λεμφοκυτταρικής), στοματίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				Οξεία ηπατική ανεπάρκεια, ηπατίτιδα, παθολογικές εργαστηριακές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Μώλωπες	Εξάνθημα, κνησμός, αιμορραγία δέρματος (πορφύρα)		Φυσαλιδώδης δερματίτιδα (τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα), αγγειοοίδημα, ερυθματώδη εξανθήματα, κνίδωση, έκζεμα, ομαλός λειχήνας
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών				Μυοσκελετική αιμορραγία (αίμαρθρο), 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 παρακέντησης			Πυρετός
Διερευνήσεις		Παράταση του χρόνου ροής, μείωση ουδετεροφίλων, μείωση 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 **εφαρμοσθεί** 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: B01AC04.

Η κλοπιδογρέλη εκλεκτικά αναστέλλει τη δέσμευση της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) στον αντίστοιχο υποδοχέα της στα αιμοπετάλια, και την προκαλούμενη από την ADP ενεργοποίηση του συμπλέγματος GPIIb/IIIa, αναστέλλοντας κατ' αυτόν το 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 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. 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 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 φάρμακα χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με ΑΣΟ και άλλη συγκεκριμένη θεραπεία.

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

Η μελέτη CAPRIE συμπεριέλαβε 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 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 εγκεφαλικού επεισοδίου και αγγειακού 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 αντιστοιχεί για κάθε 1.000 ασθενείς που έλαβαν αγωγή για 2 χρόνια σε 10 [CI: 0 έως 20] επί πλέον 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 ΑΣΟ (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 ΑΣΟ) 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 κατώτερη αλλά όχι στατιστικά διαφορετική 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 λιγότερο από εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς  $\leq 75$  ετών.

Επειδή η μελέτη 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 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 (0,00025 mg/l) μετά από 2 ώρες. Η απορρόφηση είναι τουλάχιστον 50% με βάση τη μέτρηση αποβολής των μεταβολιτών της κλοπιδογρέλης στα 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 του 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 οξειδωση της κλοπιδογρέλης σε 2-oxo-clopidogrel και την επακολουθούσα υδρόλυση. Το στάδιο οξειδωσης ρυθμίζεται κυρίως από τα ισσένζυμα 2B6 και 3A4 του Κυτοχρώματος P450, και σε μικρότερη έκταση από το 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 μία από το στόμα δόση κλοπιδογρέλης σεσημασμένης με  $^{14}\text{C}$ , 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 εφ' άπαξ 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 15 ml/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 ελάμβαναν 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 A ή B). Η ημερήσια δόση 75 mg κλοπιδογρέλης για 10 ημέρες ήταν ασφαλής και καλά ανεκτή. Η  $C_{\max}$  της κλοπιδογρέλης για την εφάπαξ δόση και τα θεραπευτικά επίπεδα για ασθενείς με κίρρωση ήταν κατά πολύ υψηλότερη 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, τα πιο συχνά παρατηρούμενα αποτελέσματα ήταν ηπατικές μεταβολές. Αυτές παρατηρούνται 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 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 μία 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 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. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:**

**6.1. Κατάλογος εκδόχων:**

Starch, Pregelatinized, Cellulose microcrystalline, Crospovidone, Silica colloidal anhydrous, Stearic acid, Lactose monohydrate, HPMC 2910/Hypromellose, Titanium dioxide, Triacetin, Iron oxide red, Carnauba wax.

**6.2. Ασυμβατότητες:**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3. Διάρκεια ζωής:**

24 μήνες χωρίς ιδιαίτερες συνθήκες.

**6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος:**

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

**6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη:**

14, 28, 30, 50 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο συσκευασμένα σε κυψέλες από OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης:**

Καμία ειδική υποχρέωση.

**7. ΕΠΩΝΥΜΙΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:**

**Σ.Μ. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΕΠΕ**, Αγίου Όρους 43-45, Τ.Κ. 18545 Πειραιάς, τηλ. 210 4284211.

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 51319/13-07-2009.

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:**13-7-2009

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