

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Globel 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει βεσυλική κλοπιδογρέλη 112,100 mg που αντιστοιχεί σε κλοπιδογρέλη 75 mg.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2,60 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

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

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Globel 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.
- **Ενήλικες ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο:**
  - Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάρπωση του διαστήματος ST (ασταθής στηθάγχη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που υποβάλλονται σε τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent) μετά από διαδερμική επέμβαση στεφανιαίων σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ).
  - Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάρπωση του διαστήματος ST, σε συνδυασμό με ΑΣΟ, σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται συντηρητικά και είναι κατάλληλοι να λάβουν θρομβολυτική αγωγή.

*Πρόληψη αθηροθρομβωτικών και θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε κολπική μαρμαρυγή*

Σε ενήλικες ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που έχουν τουλάχιστον ένα παράγοντα κινδύνου για αγγειακά συμβάματα, που δεν είναι δυνατό να πάρουν θεραπεία με ανταγωνιστές βιταμίνης K (ABK) και οι οποίοι έχουν χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας, η κλοπιδογρέλη ενδείκνυται σε συνδυασμό με το ΑΣΟ για την πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων και επεισοδίων θρομβοεμβολής, συμπεριλαμβανομένου του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Για περισσότερες πληροφορίες παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 5.1.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

- *Ενήλικες και ηλικιωμένοι*

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).

Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, η κλοπιδογρέλη πρέπει να χορηγείται ως μία ημερήσια δόση των 75 mg. Το ΑΣΟ (75-100 mg ημερησίως) πρέπει να αρχίζει και να συνεχίζεται σε συνδυασμό με την κλοπιδογρέλη (βλ. παράγραφο 5.1).

Εάν ξεχαστεί μια δόση:

- Εντός λιγότερο των 12 ωρών μετά την κανονική προγραμματισμένη ώρα: οι ασθενείς πρέπει να πάρουν τη δόση τους αμέσως και μετά να πάρουν την επόμενη δόση στην κανονική προγραμματισμένη ώρα.
- Μετά από περισσότερο από 12 ώρες: οι ασθενείς πρέπει να πάρουν την επόμενη δόση στην κανονική προγραμματισμένη ώρα και να μην διπλασιάσουν τη δόση.

- *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η 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).

- *Φαρμακογενετική*

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

### Τρόπος χορήγησης

Το Global πρέπει να δίνεται ως εφάπαξ ημερήσια δόση των 75 mg με ή χωρίς τροφή.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.
- 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 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 αντιαμοπεταλιακούς 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 της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa ή μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα 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 **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 αντιαμοπεταλιακή δράση, η κλοπιδογρέλη θα **πρέπει** να διακόπτεται 7 ημέρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Οι ασθενείς θα **πρέπει** να ενημερώνουν τον ιατρό και τον οδοντίατρο τους 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 **παθήσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας** (ιδιαίτερα γαστρεντερικές και ενδοφθάλμιες).

Οι ασθενείς θα **πρέπει** να ενημερωθούν ότι όταν λαμβάνουν κλοπιδογρέλη (μόνη ή σε συνδυασμό με ΑΣΟ) ίσως χρειαστεί περισσότερος χρόνος απ' ότι συνήθως προκειμένου να σταματήσει η αιμορραγία και ότι θα **πρέπει** να αναφέρουν οποιαδήποτε ασυνήθιστη (ως προς το σημείο 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.

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 (βλ. παράγραφο 4.2).

#### *Κυτόχρωμα P450 2C19 (CYP2C19)*

Φαρμακογενετική: Βάσει δεδομένων από τη βιβλιογραφία, ασθενείς με γενετικά μειωμένη λειτουργία του CYP2C19 έχουν χαμηλότερη συστηματική έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης και μειωμένη ανταπόκριση των αιμοπεταλίων και γενικά επιδεικνύουν καρδιαγγειακά συμβάματα με υψηλότερη συχνότητα μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου σε σχέση με τους 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 φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου αυτού θα αναμένεται να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα του δραστικού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης. Η κλινική συσχέτιση της αλληλεπίδρασης αυτής είναι αβέβαιη. Ως προφύλαξη, η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν το CYP2C19 θα πρέπει να αποθαρρύνεται (βλ. παράγραφο 4.5 για μια λίστα αναστολέων του CYP2C19, βλ. επίσης παράγραφο 5.2).

## Λακτόζη

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

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

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

Επειδή η κλοπιδογρέλη μεταβολίζεται εν μέρει μέσω του CYP2C19 για να προκύψει ο δραστικός μεταβολίτης της η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν τη δράση αυτού του ενζύμου αναμένεται ότι θα έχει ως αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα του δραστικού μεταβολίτη της

κλοπιδογρέλης. Η κλινική συσχέτιση της αλληλεπίδρασης αυτής είναι αβέβαιη. Ως προφύλαξη, η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν το CYP2C19 πρέπει να αποθαρρύνεται (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP2C19 περιλαμβάνουν την ομεπραζόλη και την εσομεπραζόλη, τη φλουβοξαμίνη, τη φλουοξετίνη, τη μοκλοβεμίδη, τη βορικοναζόλη, τη φλουκοναζόλη, την τικλοπιδίνη, τη σιπροφλοξασίνη, τη σιμετιδίνη, την καρβαμαζεπίνη, την οξκαρβαζεπίνη και τη χλωραμφαινικόλη.

#### *Αναστολείς της Αντλίας Πρωτονίων (ΑΑΠ):*

Σε μια διασταυρούμενη κλινική μελέτη, χορηγήθηκαν για 5 ημέρες κλοπιδογρέλη (δόση φόρτισης 300 mg ακολουθούμενη από 75 mg/ημέρα) μόνη και με ομεπραζόλη (80 mg την ίδια ώρα με την κλοπιδογρέλη). Τα επίπεδα του δραστικού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης μειώθηκαν κατά 45% (Ημέρα 1) και 40% (Ημέρα 5) όταν η κλοπιδογρέλη και η ομεπραζόλη χορηγήθηκαν μαζί. Η μέση αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων («Inhibition of Platelet Aggregations» - IPA) με 5 μM ADP ελαττώθηκε κατά 39% (24 ώρες) και 21% (Ημέρα 5) όταν η κλοπιδογρέλη και η ομεπραζόλη χορηγήθηκαν μαζί. Σε μια άλλη μελέτη αποδείχθηκε ότι η χορήγηση κλοπιδογρέλης και ομεπραζόλης με διαφορά 12 ωρών δεν εμπόδισε την αλληλεπίδρασή τους, η οποία πιθανότατα προκαλείται από την ανασταλτική δράση της ομεπραζόλης στο CYP2C19. Η εσομεπραζόλη αναμένεται να παρουσιάζει παρόμοια αλληλεπίδραση με την κλοπιδογρέλη.

Αντιφατικά δεδομένα για τις κλινικές επιπλοκές αυτής της φαρμακοκινητικής (ΦΚ)/φαρμακοδυναμικής (ΦΔ) αλληλεπίδρασης αναφορικά με μείζονα καρδιαγγειακό συμβάματα έχουν αναφερθεί από μελέτες παρατήρησης και κλινικές μελέτες. Ως προφύλαξη, η ταυτόχρονη χρήση ομεπραζόλης ή εσομεπραζόλης πρέπει να αποθαρρύνεται (βλ παράγραφο 4.4). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα πειστικά δεδομένα για τη φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση της κλοπιδογρέλης και των άλλων ΑΑΠ.

Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τα γαστρικά οξέα όπως οι H2 αποκλειστές (με εξαίρεση τη σιμετιδίνη, η οποία είναι αναστολέας του CYP2C19) ή τα αντιόξινα επηρεάζουν την αντιαιμοπεταλιακή δράση της κλοπιδογρέλης.

Η φαρμακοκινητική της διγοξίνης ή της θεοφυλλίνης δε μεταβλήθηκε με τη συγχορήγηση 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 συγχορηγηθούν με ασφάλεια με την κλοπιδογρέλη.

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

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

### *Εγκυμοσύνη*

Επειδή δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με την έκθεση στην κλοπιδογρέλη 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).

#### **Θηλασμός**

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

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

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

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

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Η ασφάλεια της κλοπιδογρέλης αξιολογήθηκε σε περισσότερους από 42.000 ασθενείς που έλαβαν μέρος σε κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων περισσότερων από 9.000 ασθενών που έκαναν θεραπεία για 1 χρόνο ή περισσότερο. Οι σχετικές με την κλοπιδογρέλη 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.

Επί πλέον της εμπειρίας από τις κλινικές μελέτες, ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί αυθορμήτα.

Η αιμορραγία είναι η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει αναφερθεί τόσο σε κλινικές μελέτες όσο και μετά την κυκλοφορία του σκευάσματος της 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 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 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 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 ινωδολυτικής ή ηπαρινικής 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 κλοπιδογρέλης + ΑΣΟ και εικονικό φάρμακο + ΑΣΟ, αντίστοιχα).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν είτε στις κλινικές μελέτες, 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, <b>πανκυτταροπενία</b> , ακοκκιοκυτταραιμία, σοβαρή θρομβοπενία, κοκκιοκυτταροπενία, αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Ορονοσία, αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις
Ψυχιατρικές διαταραχές				Παραισθήσεις, σύγχυση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ενδοκρανιακή αιμορραγία (αναφέρθηκαν ορισμένες περιπτώσεις με θανατηφόρο έκβαση), κεφαλαλγία, παραισθησία, ζάλη		Αλλοιώσεις της γεύσης
Οφθαλμικές διαταραχές		Οφθαλμική αιμορραγία (επιπεφυκότος, βολβού, αμφιβληστροειδούς)		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Τλιγγος	
Αγγειακές διαταραχές	Αιμάτωμα			Σοβαρή αιμορραγία, αιμορραγία χειρουργικών τομών, αγγειίτιδα, υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και	Επίσταξη			Αιμορραγία από την αναπνευστική οδό (αιμόπτυση, πνευμονική

του μεσοθωρακίου				αιμορραγία), βρογχόσπασμος, διάμεση πνευμονίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Γαστρεντερική αιμορραγία, διάρροια, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία	Γαστρικό έλκος και δωδεκαδακτυλικό έλκος, γαστρίτιδα, έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός	Οπισθοπεριτοναϊ- κή αιμορραγία	Γαστρεντερική και οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία με θανατηφόρο έκβαση, παγκρεατίτιδα, κολίτιδα (συμπεριλαμβανο- μένης 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 από το δέρμα (πορφύρα)		Φυσαλλιδώδης δερματίτιδα (τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens- Johnson, πολύμορφο ερύθημα), αγγειοοίδημα, ερυθηματώδες 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		Σπειραματονεφρίτι- δα, αυξημένη κρεατινίνη αίματος
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αιμορραγία στη θέση παρακέντησης			Πυρετός
Διερευνήσεις		Παράταση του χρόνου ροής, μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων		

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης

οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ.: +30 213 2040380/337  
Φαξ: +30 210 6549585  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### **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 εφαρμοστεί** 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.

##### *Μηχανισμός δράσης*

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.

##### *Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις*

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

##### *Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης έχει αξιολογηθεί σε 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 ημέρες και 6 μήνες) ή εγκατεστημένη περιφερική αρτηριακή νόσο (ΠΑΝ). Έγινε τυχαιοποίηση των ασθενών σε ομάδες κλοπιδογρέλης 75 mg/ημέρα ή ΑΣΟ 325 mg/ημέρα και η παρακολούθηση διήρκεσε για 1 έως 3 χρόνια. Στην υποομάδα με έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι περισσότεροι από τους ασθενείς έλαβαν ΑΣΟ για τις πρώτες λίγες ημέρες μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η κλοπιδογρέλη μείωσε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης νέων ισχαιμικών επεισοδίων (σύνθετο τελικό σημείο αξιολόγησης εμφράγματος του μυοκαρδίου, ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και 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 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 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 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.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### *Απορρόφηση*

Μετά από επαναλαμβανόμενες ημερήσιες δόσεις 75 mg από του στόματος, η κλοπιδογρέλη απορροφάται ταχύτατα. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις της μητρικής ουσίας 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.

### *Βιομετασχηματισμός*

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. Τα μέγιστα επίπεδα 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 οξείδωση της κλοπιδογρέλης σε 2-oxo-clopidogrel και την επακόλουθη υδρόλυση. Το στάδιο οξείδωσης ρυθμίζεται κυρίως από τα ισοένζυμα 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.

#### Κατανομή

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.

#### Αποβολή

Στον άνθρωπο, μετά από μία από του στόματος δόση κλοπιδογρέλης σεσημασμένης 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 εφάπαξ 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 υγιή άτομα 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<sub>max</sub> της κλοπιδογρέλης για την εφάπαξ δόση και τα θεραπευτικά επίπεδα για ασθενείς με κίρρωση ήταν κατά πολύ υψηλότερη από ότι στα υγιή άτομα. 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.

#### Φαρμακογενετική

Διάφορα πολυμορφικά ένζυμα του CYP450 ενεργοποιούν την κλοπιδογρέλη. Το CYP2C19 εμπλέκεται στη δημιουργία και του δραστικού μεταβολίτη και του ενδιάμεσου μεταβολίτη 2-oxoclopidogrel.

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 στους 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 καταγράφονται στον πίνακα παρακάτω.

#### Συχνότητα φαινότυπου και γονότυπου του CYP2C19

	Άτομα της λευκής φυλής (n=1356)	Άτομα της μαύρης φυλής (n=966)	Κινέζοι (n=573)
Εκτεταμένος μεταβολισμός: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Ενδιάμεσος μεταβολισμός: CYP2C19*1/*2 ή *1/*3	26	29	50

Περιορισμένος μεταβολισμός: CYP2C19*2/2,*2/*3 ή *3/*3	2	4	14
---	---	---	----

Μέχρι σήμερα, η επίπτωση του γονότυπου στη φαρμακοκινητική του δραστικού 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 τη C<sub>max</sub> και την AUC του δραστικού μεταβολίτη κατά 30-50% μετά από δόσεις φόρτισης 300 και 600 mg και δόσεις συντήρησης των 75 mg. Χαμηλότερη έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη συνεπάγεται μικρότερη αναστολή των αιμοπεταλίων ή υψηλότερη υπολειμματική δραστηριότητα από τα αιμοπετάλια. Μέχρι σήμερα, μειωμένη αντιαιμοπεταλιακή ανταπόκριση στην κλοπιδογρέλη έχουν περιγραφεί για άτομα με ενδιάμεσο και περιορισμένο μεταβολισμό σε 21 αναφερόμενες μελέτες εμπλέκοντας 4.520 άτομα. Η σχετική διαφορά στην αντιαιμοπεταλιακή ανταπόκριση μεταξύ γονοτυπικών ομάδων ποικίλει μεταξύ των μελετών ανάλογα με τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης, αλλά είναι τυπικά μεγαλύτερη του 30%.

Η συσχέτιση μεταξύ του γονότυπου του CYP2C19 και την έκβαση της αγωγής με κλοπιδογρέλη αξιολογήθηκε σε 2 αναδρομικές αναλύσεις κλινικών δοκιμών [υπο-μελέτες της CLARITY (n=465) και TRITON-TIMI 38 (n=1.477)] και 5 μελέτες κοόρτης (σύνολο n=6.489). Στην CLARITY και σε μία εκ των μελετών κοόρτης (n=765 - Trenk), η συχνότητα των καρδιαγγειακών συμβαμάτων δεν διέφερε σημαντικά ανάλογα με το γονότυπο. Στην TRITON-TIMI 38 και σε 3 από τις μελέτες κοόρτης (n=3.516 Collet, Sibbing, Giusti), ασθενείς με επηρεασμένη κατάσταση μεταβολισμού (συνδυασμοί ενδιάμεσου και περιορισμένου μεταβολισμού) είχαν υψηλότερη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων (θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) ή θρόμβωση του stent συγκρινόμενοι με τους ασθενείς με εκτεταμένο μεταβολισμό. Στην πέμπτη μελέτη κοόρτης (n=2.208·Simon), η αυξημένη συχνότητα συμβαμάτων παρατηρήθηκε μόνο σε ασθενείς με περιορισμένο μεταβολισμό.

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

Πιθανόν να υπάρχουν γενετικά αλληλόμορφα άλλων ενζύμων του CYP450 με επιδράσεις στην ικανότητα της δημιουργίας του δραστικού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης.

#### Φυλή

Ο επιπολασμός των αλληλόμορφων του γονιδίου CYP2C19 που σχετίζονται με ενδιάμεσο και περιορισμένο μεταβολισμό διαφέρει ανάλογα με τη φυλή / την εθνικότητα (βλ. Φαρμακογενετική). Υπάρχουν περιορισμένα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τους ασιατικούς πληθυσμούς όσον αφορά την αξιολόγηση των κλινικών επιπτώσεων του προσδιορισμού του γονότυπου αυτού του κυτοχρώματος στα συμβάντα που σχετίζονται με την κλινική έκβαση.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Κατά τη διάρκεια των μη κλινικών μελετών σε αρουραίους και σε μπαμπούνους, τα πιο συχνά παρατηρούμενες επιδράσεις ήταν ηπατικές μεταβολές. 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**

*Έκδοχα:* μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, αποξηραμένη με Spray μαννιτόλη (Mannogem Ez), υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, κροσποβιδόνη τύπου A, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, Peg 6000, στεατικό οξύ (Speziol L2SM), τάλκης

*Επικάλυψη:* Opadry II Ροζ 32K14834: μονοϋδρική λακτόζη, υπρομελλόζη E421, διοξείδιο του τιτανίου (E171), τριακετίνη (E1518), κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E172).

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

36 μήνες.

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

Συσκευασία σε blisters από PVC/PE/PVDC/Aluminium foil: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Συσκευασία σε blisters από PA/ALL/PVC/Aluminium foil: Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξη του.

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

Κουτιά που περιέχουν blisters από PVC/PE/PVDC/Aluminium foil των 14, 28, 30, 50, 84, 90 και 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Κουτιά που περιέχουν blisters PA/ALL/PVC/Aluminium των 14, 28, 30, 50, 84, 90 και 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

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

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

BENNETT ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΕ

16° χλμ. Αθηνών-Λαμίας,

145 64 Κηφισιά, Ελλάδα

Τηλ.: 210 62 54 630

Fax: 210 62 02 305  
Email: bennett@bennett.gr

**8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

40631/16/05-03-2018

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13 Ιουλίου 2009  
Ημερομηνία ανανέωσης: 16 Σεπτεμβρίου 2015

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

03/2022