

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține clopidogrel 75 mg (sub formă de besilat).

Excipienți: fiecare comprimat conține ulei de ricin hidrogenat 3,80 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate de culoare albă până la aproape albă, marmorate, rotunde și biconvexe.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Clopidogrelul este indicat la adulți pentru prevenirea accidentelor aterotrombotice la:

- Pacienți cu infarct miocardic (anterior cu câteva zile, dar mai recent de 35 de zile), accident vascular cerebral ischemic (mai vechi de 7 zile, dar mai recent de 6 luni) sau arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare dovedită.
- Pacienți cu sindrom coronarian acut:
  - Sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q), inclusiv pacienți supuși implantării de stent după intervenție coronariană percutanată în asociere cu acid acetilsalicilic (AAS).
  - Infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST, în asociere cu AAS, la pacienții tratați medical, eligibili pentru tratamentul trombolitic.

Pentru informații suplimentare, vă rugăm să citiți pct. 5.1.

### 4.2 Doze și mod de administrare

- Adulți și vârstnici

Clopidogrelul trebuie administrat în doză de 75 mg pe zi, în priză unică, cu sau fără alimente.

La pacienții cu sindrom coronarian acut:

- Sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q): tratamentul cu clopidogrel trebuie inițiat cu o doză de încărcare unică, de 300 mg și apoi continuat cu o doză de 75 mg o dată pe zi (în asociere cu acid acetilsalicilic (AAS) 75 - 325 mg pe zi). Deoarece dozele mai mari de AAS au fost asociate cu un risc crescut de sângerare, se recomandă ca dozele de AAS să nu depășească 100 mg. Durata optimă a tratamentului nu a fost stabilită cu exactitate. Datele din studiile clinice susțin utilizarea sa până la 12 luni, iar beneficiul maxim a fost observat la 3 luni (vezi pct. 5.1).
- Infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST: clopidogrelul trebuie administrat în doză unică de 75 mg pe zi, pentru început sub formă de doză de încărcare de 300 mg, în asociere cu AAS și cu sau fără trombolitice. La pacienții cu vârsta peste 75 de ani, tratamentul cu clopidogrel trebuie inițiat fără doză de încărcare. Tratamentul asociat trebuie început cât de curând posibil după debutul simptomelor și continuat pentru cel puțin patru săptămâni.

- Farmacogenetică  
Statusul de metabolizator lent pe calea CYP2C19 este asociat cu un răspuns redus la clopidogrel. Regimul optim de doze pentru metabolizatorii lenți nu a fost încă stabilit (vezi pct. 5.2).
- Copii și adolescenți  
Siguranța și eficacitatea clopidogrelului la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite.
- Insuficiență renală  
Experiența terapeutică la pacienții cu insuficiență renală este limitată (vezi pct. 4.4).
- Insuficiență hepatică  
Experiența terapeutică la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, care pot avea diateză hemoragică, este limitată (vezi pct. 4.4).

### 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Insuficiență hepatică severă.
- Leziune hemoragică evolutivă, cum sunt ulcerul gastro-duodenal sau hemoragia intracraniană.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### *Tulburări hemoragice și hematologice*

Datorită riscului de sângerare și de reacții adverse hematologice, trebuie determinat numărul elementelor figurate sanguine și/sau trebuie efectuate alte teste adecvate, ori de câte ori apar semne clinice care sugerează apariția sângerării în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8). Asemenea celorlalte antiagregante plachetare, clopidogrelul trebuie utilizat cu prudență la pacienții care pot prezenta un risc crescut de sângerare în caz de traumatism, intervenții chirurgicale sau în cadrul altor condiții patologice și la pacienții tratați cu AAS, heparină, inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa sau antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori ai COX-2. Pacienții trebuie urmăriți atent pentru orice semne de sângerare, inclusiv hemoragii oculute, mai ales în prima săptămână de tratament și/sau după proceduri invazive cardiologice sau intervenții chirurgicale. Administrarea concomitentă de clopidogrel și anticoagulate orale nu este recomandată, deoarece această asociere poate crește intensitatea sângerărilor (vezi pct. 4.5).

Dacă pacientul urmează să fie supus unei intervenții chirurgicale programate, iar efectul antiagregant plachetar este temporar nedorit, se recomandă întreruperea clopidogrelului cu 7 zile înainte de intervenție. Pacienții trebuie să informeze medicul sau stomatologul că urmează tratament cu clopidogrel, înaintea programării oricărei intervenții chirurgicale și înainte de a lua orice medicament nou. Clopidogrelul prelungește timpul de sângerare și trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu leziuni susceptibile de a sângera (în special gastro-intestinale și intraoculare).

Pacienții trebuie informați că tratamentul cu clopidogrel (în monoterapie sau în asociere cu AAS) poate să prelungească timpul de sângerare și că trebuie să se adreseze medicului în cazul oricărei sângerări anormale (prin localizare sau durată).

#### *Purpură trombotică trombocitopenică (PTT)*

Foarte rar, au fost raportate cazuri de purpură trombotică trombocitopenică (PTT) în timpul utilizării de clopidogrel, uneori după o expunere de scurtă durată. Aceasta se caracterizează prin trombocitopenie și anemie hemolitică microangiopatică, asociate cu tulburări neurologice, afectarea funcției renale sau febră. PTT este o afecțiune cu evoluție potențial letală, care impune tratament prompt, inclusiv plasmafereză.

#### *Accident vascular cerebral ischemic recent*

Din lipsă de date, clopidogrelul nu este recomandat în primele 7 zile după un accident vascular cerebral ischemic.

#### *Citocrom P450 2C19 (CYP2C19)*

Farmacogenetică: Pe baza informațiilor din literatură, pacienții cu activitate genetic redusă a CYP2C19 au o expunere sistemică mai mică la metabolitul activ al clopidogrelului și răspuns antiplachetar redus și, în general, prezintă o rată mai mare a evenimentelor cardiovasculare după infarct miocardic comparativ cu pacienții cu activitate normală a CYP2C19 (vezi pct. 5.2).

Deoarece clopidogrelul este metabolizat parțial pe calea CYP2C19 în metabolitul său activ, este de așteptat ca utilizarea medicamentelor care inhibă activitatea acestei enzime să determine concentrații scăzute de metabolit activ al clopidogrelului. Relevanța clinică a acestei interacțiuni nu este clară. Ca măsură de precauție, trebuie descurajată utilizarea concomitentă a medicamentelor care inhibă CYP2C19 (vezi pct. 4.5 pentru lista inhibitorilor CYP2C19; vezi, de asemenea, pct. 5.2).

#### *Insuficiență renală*

Sunt disponibile doar date limitate despre utilizarea clopidogrelului la pacienții cu insuficiență renală. De aceea, clopidogrelul trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți (vezi pct. 4.2).

#### *Insuficiență hepatică*

De asemenea, experiența este limitată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, care pot dezvolta diateză hemoragică. De aceea, clopidogrelul trebuie utilizat cu prudență la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2).

#### *Excipienți*

Clopidogrel 1A Pharma conține ulei de ricin hidrogenat, care poate determina tulburări gastrice și diaree.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

*Anticoagulante orale:* nu se recomandă administrarea concomitentă de clopidogrel și anticoagulante orale, deoarece poate crește gravitatea sângerărilor (vezi pct. 4.4).

*Inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa:* clopidogrelul trebuie utilizat cu prudență la pacienții aflați în tratament concomitent cu inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa (vezi pct. 4.4).

*Acid acetilsalicilic (AAS):* AAS nu a modificat efectul clopidogrelului de inhibare a agregării plachetare induse de ADP, în timp ce clopidogrelul a potențat efectul AAS asupra agregării plachetare induse de collagen. Cu toate acestea, administrarea concomitentă a 500 mg de AAS, de 2 ori pe zi, timp de o zi, nu a modificat semnificativ prelungirea timpului de sângerare determinată de administrarea de clopidogrel. Este posibilă o interacțiune farmacodinamică între clopidogrel și acidul acetilsalicilic, ceea ce poate duce la o creștere a riscului de sângerare. Prin urmare, administrarea concomitentă a acestor două medicamente trebuie efectuată cu prudență (vezi pct. 4.4). Cu toate acestea, clopidogrelul și AAS au fost administrate în asociere pe o durată de până la un an (vezi pct. 5.1).

*Heparină:* într-un studiu clinic efectuat la voluntari sănătoși, administrarea clopidogrelului nu a necesitat modificarea dozei de heparină și nu a influențat efectul heparinei asupra coagulării. Administrarea concomitentă cu heparina nu a modificat inhibarea agregării plachetare produsă de clopidogrel. Este posibilă o interacțiune farmacodinamică între clopidogrel și heparină, ceea ce poate duce la o creștere a riscului de sângerare. Prin urmare, administrarea concomitentă a acestor două medicamente trebuie efectuată cu prudență (vezi pct. 4.4).

*Trombolitice:* siguranța administrării concomitente de clopidogrel, medicamente trombolitice fibrinospecifice sau nonfibrino-specifice și heparine a fost studiată la pacienții cu infarct miocardic acut. Frecvența hemoragiilor semnificative clinic a fost similară cu cea observată în cazul administrării concomitente de AAS cu medicamente trombolitice și heparină (vezi pct. 4.8).

*AINS:* un studiu clinic efectuat la voluntari sănătoși a arătat că administrarea concomitentă de clopidogrel și naproxen crește frecvența hemoragiilor gastro-intestinale oculte. Cu toate acestea, în absența unor studii privind interacțiunile cu alte AINS, deocamdată nu este clar stabilit dacă riscul hemoragiilor gastro-intestinale este crescut pentru toate AINS. Prin urmare, administrarea concomitentă de clopidogrel și AINS, inclusiv inhibitori ai COX-2, trebuie efectuată cu prudență (vezi pct. 4.4).

*Interacțiuni cu alte medicamente:* Deoarece clopidogrelul este metabolizat parțial pe calea CYP2C19 în metabolitul său activ, este de așteptat ca utilizarea medicamentelor care inhibă activitatea acestei enzime să determine concentrații scăzute de metabolit activ al clopidogrelului. Relevanța clinică a acestei interacțiuni nu este clară. Ca măsură de precauție, trebuie descurajată utilizarea concomitentă a medicamentelor care inhibă CYP2C19 (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Medicamentele care inhibă CYP2C19 includ omeprazolul și esomeprazolul, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemidul, voriconazolul, fluconazolul, ticlopidina, ciprofloxacina, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina și cloramfenicolul.

*Inhibitori de pompă de protoni (IPP):* într-un studiu clinic încrucișat, s-a administrat timp de 5 zile clopidogrel (300 mg doză de încărcare, urmată de 75 mg/zi) în monoterapie și concomitent cu omeprazol (80 mg, la aceeași oră ca și clopidogrelul). Expunerea la metabolitul activ al clopidogrelului a scăzut cu 45% (ziua 1) și 40% (ziua 5) când clopidogrelul și omeprazolul au fost administrate concomitent. Valoarea medie a inhibării agregării plachetare (IAP) cu 5  $\mu$ M ADP a fost diminuată cu 39% (24 ore) și 21% (ziua 5) când clopidogrelul și omeprazolul au fost administrate concomitent. Într-un alt studiu, s-a demonstrat că administrarea de clopidogrel și omeprazol la 12 ore distanță nu a împiedicat interacțiunea lor, care este probabil să fie datorată efectului inhibitor al omeprazolului asupra CYP2C19. Este de așteptat ca esomeprazolul să aibă o interacțiune similară cu clopidogrelul.

Din studiile clinice și observaționale au fost raportate date inconsistente cu privire la implicațiile clinice ale acestei interacțiuni farmacocinetice (FC)/farmacodinamice (FD), în termeni de evenimente cardiovasculare majore. Ca măsură de precauție, trebuie descurajată utilizarea concomitentă de omeprazol sau esomeprazol (vezi pct. 4.4). Nu sunt disponibile date concludente cu privire la interacțiunea farmacodinamică dintre clopidogrel și alți IPP.

Nu există dovezi că alte medicamente care reduc aciditatea gastrică, cum sunt antihistaminicele H<sub>2</sub> (cu excepția cimetidinei care este un inhibitor al CYP2C19) sau antiacidele, interferă cu activitatea antiplachetară a clopidogrelului.

*Alte medicamente:* au fost efectuate numeroase alte studii clinice, pentru a investiga eventualele interacțiuni farmacodinamice și farmacocinetice dintre clopidogrel și alte medicamente administrate concomitent. Nu au fost observate interacțiuni farmacodinamice semnificative clinic atunci când clopidogrelul a fost administrat concomitent cu atenolol, nifedipină sau cu ambele, atenolol și nifedipină. În plus, activitatea farmacodinamică a clopidogrelului nu a fost influențată semnificativ de administrarea concomitentă cu fenobarbital sau estrogeni.

Administrarea concomitentă de clopidogrel nu a modificat parametrii farmacocinetici ai digoxinei sau ai teofilinei. Antiacidele nu au influențat absorbția clopidogrelului.

Studiile efectuate pe microzomi hepatici umani au arătat că metabolitul carboxilic al clopidogrelului poate inhiba activitatea citocromului P450 2C9. Aceasta poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatiche ale unor medicamente care sunt metabolizate de citocromul P450 2C9, cum sunt

tolbutamida, fenitoina și AINS. Datele din studiul CAPRIE arată că administrarea concomitentă a clopidogrelului cu fenitoina și tolbutamida este bine tolerată.

În afara informațiilor despre interacțiunile medicamentoase specifice descrise mai sus, nu au fost efectuate studii privind interacțiunile dintre clopidogrel și alte medicamente utilizate în mod curent la pacienții cu boală aterosclerotică. Cu toate acestea, pacienții incluși în studiile clinice cu clopidogrel au primit concomitent numeroase medicamente, inclusiv diuretice, beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocante ale canalelor de calciu, hipocolesterolemizante, vasodilatatoare coronariene, antidiabetice (inclusiv insulina), antiepileptice și inhibitori ai GP IIb/IIIa, fără manifestarea unor interacțiuni medicamentoase semnificative clinic.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Deoarece nu sunt disponibile date clinice despre expunerea la clopidogrel în timpul sarcinii, ca măsură de precauție, este preferabil să nu se utilizeze clopidogrel în timpul sarcinii.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3).

La om, nu există date despre excreția clopidogrelului în laptele matern. Studiile la animale au arătat excreția clopidogrelului în lapte. Ca măsură de precauție, alăptarea nu trebuie continuată în timpul tratamentului cu clopidogrel.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Clopidogrelul nu are influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

Siguranța clopidogrelului a fost evaluată la mai mult de 42000 de pacienți care au participat în studii clinice, dintre care peste 9000 de pacienți au fost tratați timp de 1 an sau mai mult. Reacțiile adverse semnificative clinic observate în studiile CAPRIE, CURE, CLARITY și COMMIT sunt prezentate în continuare. În general, efectul clopidogrelului 75 mg/zi a fost comparabil cu AAS 325 mg/zi în cadrul studiului CAPRIE, indiferent de vârstă, sex și rasă. În plus față de experiența din studiile clinice, au fost raportate spontan reacții adverse.

Sângerarea este cea mai frecventă reacție adversă raportată atât în studiile clinice, cât și după punerea pe piață, când s-a raportat mai ales pe durata primei luni de tratament.

CAPRIE: la pacienții tratați fie cu clopidogrel, fie cu AAS, frecvența globală a sângerărilor a fost de 9,3 %. Frecvența cazurilor severe a fost de 1,4 % pentru clopidogrel și de 1,6 % pentru AAS.

CURE: frecvența sângerărilor majore în grupul clopidogrel + AAS a fost dependentă de doza de AAS (<100 mg: 2,6 %; 100 - 200 mg: 3,5 %; >200 mg: 4,9 %), similar cu grupul placebo + AAS (<100 mg: 2,0 %; 100 - 200 mg: 2,3 %; >200 mg: 4,0 %). Riscul de sângerări (care pun viața în pericol, majore, minore și de alt tip) a scăzut în cursul studiului: 0-1 lună (clopidogrel: 9,6 %; placebo: 6,6 %), 1-3 luni (clopidogrel: 4,5 %; placebo: 2,3 %), 3-6 luni (clopidogrel: 3,8 %; placebo: 1,6 %), 6-9 luni (clopidogrel: 3,2 %; placebo: 1,5 %), 9-12 luni (clopidogrel: 1,9 %; placebo: 1,0 %).

Nu s-a constatat creșterea frecvenței sângerărilor majore în cazul tratamentului cu clopidogrel + AAS în primele 7 zile după by-pass coronarian la pacienții la care s-a întrerupt tratamentul cu mai mult de 5 zile înaintea intervenției chirurgicale (4,4 % clopidogrel + AAS versus 5,3 % placebo + AAS). La pacienții la care s-a continuat tratamentul pe parcursul acestor 5 zile, frecvența a fost 9,6 % pentru grupul clopidogrel + AAS și 6,3 % pentru grupul placebo + AAS.

CLARITY: a existat o creștere globală a frecvenței sângerărilor în grupul tratat cu clopidogrel + AAS (17,4 %) față de grupul tratat cu placebo + AAS (12,9 %). Incidența sângerărilor majore a fost similară între cele două grupuri (1,3 % față de 1,1 % pentru grupul tratat cu clopidogrel + AAS, respectiv,

grupul tratat cu placebo + AAS). Aceasta a fost omogenă în subgrupurile de pacienți definiți prin caracteristici inițiale și tip de tratament fibrinolitic sau cu heparină.

COMMIT: frecvența globală a sângerărilor majore non-cerebrale și cerebrale a fost mică și similară în cele două grupuri (0,6 % față de 0,5 % în grupul tratat cu clopidogrel + AAS, respectiv, grupul tratat cu placebo + AAS).

Reacțiile adverse care fie au apărut în timpul studiilor clinice, fie au fost raportate spontan, sunt prezentate în tabelul de mai jos. Frecvența este definită prin următoarea convenție: frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Tulburări hematologice și limfatice		Trombocitopenie, leucopenie, eozinofilie	Neutropenie, inclusiv neutropenie severă	Purpură trombocită trombotică (PTT) (vezi pct. 4.4), anemie aplastică, pancitopenie, agranulocitoză, trombocitopenie severă, granulocitopenie, anemie
Tulburări ale sistemului imunitar				Boala serului, reacții anafilactoide
Tulburări psihice				Halucinații, confuzie
Tulburări ale sistemului nervos		Hemoragie intracraniană (au fost raportate câteva cazuri cu evoluție letală), cefalee, parestezii, amețeli		Tulburări ale gustului
Tulburări oculare		Hemoragie oftalmică (conjunctivală, intraoculară, retiniană)		
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij	
Tulburări vasculare	Hematom			Hemoragie gravă, hemoragia plăgii operatorii, vasculită, hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Epistaxis			Hemoragie la nivelul tractului respirator (hemoptizie, hemoragie pulmonară), bronhospasm, pneumopatie interstițială

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Tulburări gastrointestinale	Hemoragie gastrointestinală, diaree, dureri abdominale, dispepsie	Ulcer gastric și duodenal, gastrită, vărsături, greață, constipație, flatulență	Hemoragie retroperitoneală	Hemoragie gastrointestinală și retroperitoneală cu evoluție letală, pancreatită, colită (inclusiv colită ulcerativă sau limfocitară), stomatită
Tulburări hepatobiliare				Insuficiență hepatică acută, hepatită, teste funcționale hepatice modificate
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Echimoze	Eruptie cutanată, prurit, hemoragie cutanată (purpură)		Dermatită buloasă (necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens Johnson, eritem polimorf), angioedem, erupții cutanate eritematoase, urticarie, eczemă, lichen plan
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv				Hemoragii musculoscheletice (hemartroză), artrită, artralgie, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare		Hematurie		Glomerulonefrită, creșterea creatininemiei
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Sângerare la locul injectării			Febră
Investigații diagnostice		Creșterea timpului de sângerare, scăderea numărului de neutrofile, scăderea numărului de trombocite		

#### 4.9. Supradozaj

Supradozajul poate duce la prelungirea timpului de sângerare și, consecutiv, la complicații hemoragice. În caz de sângerare, trebuie să se aibă în vedere instituirea unui tratament adecvat. Nu există antidot al activității farmacologice a clopidogrelului. Dacă este necesară corectarea rapidă a unui timp de sângerare prelungit, transfuzia de masă trombocitară poate corecta efectele clopidogrelului.



## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiagregante plachetare, exclusiv heparina, codul ATC: B01AC04.

Clopidogrelul este un pro-medicament al cărui metabolit este un inhibitor al agregării plachetare. Clopidogrelul trebuie să fie metabolizat pe calea enzimelor CYP450 pentru a produce metabolitul activ care inhibă agregarea plachetară. Metabolitul activ al clopidogrelului inhibă selectiv legarea adenzin-difosfatului (ADP) de receptorul său plachetar P2Y<sub>12</sub> și activarea ulterioară mediată de către ADP a complexului glicoproteină GPIIb/IIIa, astfel inhibând agregarea plachetară. Datorită legării ireversibile, funcționalitatea trombocitelor expuse este afectată pentru tot restul duratei lor de viață (aproximativ 7-10 zile), iar refacerea unei funcții trombocitare normale corespunde duratei turnover-ului trombocitar. Agregarea plachetară indusă de alți agoniști decât ADP este, de asemenea, inhibată prin blocarea amplificării activării plachetare de către ADP eliberat.

Deoarece metabolitul activ este format pe calea enzimelor CYP450, dintre care unele prezintă polimorfism sau sunt inhibate de către alte medicamente, nu toți pacienții vor avea un nivel al inhibării plachetare adecvat.

Administrarea repetată a unei doze de 75 mg pe zi a determinat o importantă inhibare a agregării plachetare induse de ADP, începând din prima zi de tratament; această inhibare crește apoi progresiv și atinge starea de echilibru între a 3-a și a 7-a zi. La starea de echilibru, doza zilnică de 75 mg a permis obținerea unui nivel mediu de inhibare a agregării plachetare cuprins între 40% și 60%. Agregarea plachetară și timpul de sângerare au revenit treptat la valorile inițiale, în general într-un interval de 5 zile după întreruperea tratamentului.

Siguranța și eficacitatea clopidogrelului au fost evaluate în 4 studii dublu-orb, care au inclus peste 80000 de pacienți: studiul CAPRIE, care a comparat clopidogrelul cu AAS și studiile CURE, CLARITY și COMMIT, care au comparat clopidogrelul cu placebo, ambele medicamente fiind administrate în asociere cu AAS și alte tratamente standard.

*Infarct miocardic (IM) recent, accident vascular cerebral recent sau arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare dovedită*

Studiul CAPRIE a inclus 19185 de pacienți afectați de aterotromboză, care s-a manifestat printr-un infarct miocardic recent (<35 de zile), un accident vascular cerebral ischemic recent (între 7 zile și 6 luni) sau printr-o arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare dovedită. Pacienții au fost repartizați în mod randomizat în cele două grupuri de tratament: clopidogrel 75 mg/zi sau AAS 325 mg/zi, și au fost urmăriți timp de 1 până la 3 ani. În subgrupul de pacienți înrolați pentru infarct miocardic, cei mai mulți au primit AAS chiar în primele zile care au urmat fazei acute a infarctului miocardic.

Clopidogrelul a redus semnificativ frecvența de apariție a unor noi evenimente ischemice (obiectiv final care combină infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral ischemic și decesul de cauză vasculară) comparativ cu AAS. În analiza după intenția de tratament, au fost observate 939 de evenimente în grupul cu clopidogrel și 1020 de evenimente în grupul cu AAS (reducerea riscului relativ (RRR) 8,7 %, [ÎI 95%: 0,2 - 16,4%]; p=0,045). Aceasta permite ca la fiecare 1000 de pacienți tratați timp de 2 ani, comparativ cu AAS, clopidogrelul să evite la un număr suplimentar de 10 pacienți (ÎI: 0 - 20) apariția unui nou eveniment ischemic. Analiza mortalității globale, ca și criteriu secundar, nu a demonstrat o diferență semnificativă între clopidogrel (5,8%) și AAS (6,0%).

Într-o analiză pe subgrupe după criteriul de înrolare (infarct miocardic, accident vascular cerebral ischemic, arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare), beneficiul observat a fost mai mare (atingând semnificație statistică pentru p=0,003) la pacienții înrolați pentru arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare (în special la cei care au avut în antecedente și un infarct miocardic) (RRR =

23,7%; ÎI: 8,9 - 36,2), și mai mic (ne semnificativ diferit față de AAS) la pacienții înrolați pentru accident vascular cerebral (RRR = 7,3% ; ÎI: -5,7 - 18,7 [p=0,258]). La pacienții înrolați în studiu având ca singur criteriu infarctul miocardic recent, rezultatul cu clopidogrel a fost numeric inferior, dar diferența nu a fost semnificativă statistic, față de cel obținut cu AAS (RRR = -4,0% ; ÎI: -22,5 - 11,7 [p=0,639]). În plus, o analiză pe subgrupe de vârstă a sugerat că beneficiul cu clopidogrel la pacienții cu vârsta peste 75 de ani ar fi mai mic decât cel observat la pacienții cu vârsta sub 75 de ani.

Deoarece studiul CAPRIE nu a fost conceput cu puterea statistică pentru a evalua eficacitatea în fiecare dintre subgrupuri, nu este clar dacă diferențele observate între reducerile riscului relativ în funcție de criteriul de înrolare sunt reale sau sunt rezultatul întâmplării.

#### *Sindrom coronarian acut*

Studiul CURE a inclus 12562 de pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q), care s-au prezentat în primele 24 de ore de la debutul celui mai recent episod de durere toracică sau al simptomelor de tip ischemic. A fost necesar ca pacienții să aibă fie modificări ECG relevante pentru un nou episod ischemic, fie creșteri ale enzimelor cardiace sau valori ale troponinelor I sau T de cel puțin două ori mai mari decât limita superioară a normalului. Pacienții au primit în mod randomizat clopidogrel (doza de încărcare de 300 mg, urmată de 75 mg pe zi, N=6259) sau placebo (N=6303), ambele grupuri primind în asociere AAS (75-325 mg o dată pe zi) și alte tratamente standard. Pacienții au fost tratați timp de până la un an. În CURE, 823 de pacienți (6,6%) au fost tratați concomitent cu antagoniști ai GP IIb/IIIa. Tratamentul cu heparină a fost administrat la peste 90% dintre pacienți și riscul relativ de sângerare între clopidogrel și placebo nu a fost influențat semnificativ de tratamentul concomitent cu heparină.

Numărul de pacienți care au suferit unul dintre evenimentele componente ale obiectivului final principal al studiului [deces de cauză cardiovasculară (CV), infarct miocardic (IM) sau accident vascular cerebral] a fost de 582 (9,3%) în grupul tratat cu clopidogrel și de 719 (11,4%) în grupul tratat cu placebo, ceea ce corespunde unei reduceri a riscului relativ (RRR) de 20% (ÎI 95%: 10% - 28%, p=0,00009) în favoarea grupului tratat cu clopidogrel [(reducerea riscului relativ de 17% la pacienții tratați în mod conservator, de 29% la pacienții cu angioplastie coronariană transluminală percutană (PTCA) cu sau fără stent și de 10% la cei cu by-pass coronarian (CABG)]. Apariția de noi evenimente cardiovasculare (obiectiv final principal de analiză) a fost prevenită, cu o reducere a riscului relativ de 22% (ÎI: 8,6 - 33,4), 32% (ÎI: 12,8 - 46,4), 4% (ÎI: -26,9 - 26,7), 6% (ÎI: -33,5 - 34,3) și 14% (ÎI: -31,6 - 44,2) pe parcursul următoarelor intervale: 0-1 lună, 1-3 luni, 3-6 luni, 6-9 luni, respectiv 9-12 luni. Astfel, după a 3-a lună de tratament, beneficiul observat în grupul clopidogrel + AAS nu a crescut suplimentar, în timp ce riscul hemoragic a persistat (vezi pct. 4.4).

Utilizarea clopidogrelului în CURE a fost asociată cu o scădere a necesarului de tratament trombolitic (RRR = 43,3%; ÎI: 24,3% - 57,5%) și cu antagoniști ai GP IIb/IIIa (RRR = 18,2%; ÎI: 6,5% - 28,3%).

Numărul de pacienți care au suferit una dintre componentele obiectivului final (deces CV, IM, accident vascular cerebral sau ischemie refractară) a fost de 1035 (16,5%) în grupul tratat cu clopidogrel și de 1187 (18,8%) în grupul tratat cu placebo, ceea ce corespunde unei reduceri a riscului relativ de 14% (ÎI 95%: 6% - 21%, p=0,0005), în favoarea grupului tratat cu clopidogrel. Acest beneficiu a fost realizat mai ales prin reducerea semnificativă statistic a incidenței infarctului miocardic [287 (4,6%) în grupul tratat cu clopidogrel și 363 (5,8%) în grupul placebo]. Nu s-a observat niciun efect asupra frecvenței respitalizărilor pentru angină pectorală instabilă.

Rezultatele obținute la grupe de pacienți cu caracteristici diferite (de exemplu angină pectorală instabilă sau IM non-Q, nivel de risc de la mic la mare, diabet zaharat, necesitate de revascularizare, vârstă, sex etc) au fost concordante cu rezultatele analizei primare. În mod special, în cadrul unei analize post-hoc la 2172 de pacienți (17% din populația totală din studiul CURE) supuși implantării de stent (Stent-CURE), datele au arătat că, în comparație cu placebo, clopidogrelul a demonstrat o RRR semnificativă de 26,2% în favoarea clopidogrelului în ceea ce privește criteriul final co-principal de evaluare (deces de cauză CV, IM, accident vascular cerebral) și, de asemenea, o RRR semnificativă de 23,9% în ceea ce privește al doilea criteriu final co-principal de evaluare (deces de cauză CV, IM,

accident vascular cerebral sau ischemie refractară). În plus, profilul de siguranță al clopidogrelului la această subpopulație de pacienți nu a ridicat nicio problemă deosebită. Prin urmare, rezultatele în acest subset sunt în acord cu rezultatele globale ale studiului.

Beneficiul observat cu clopidogrel a fost independent de alte tratamente cardiovasculare administrate în faza acută sau pe termen lung (cum sunt: heparină/heparină cu masă moleculară mică, antagoniști ai GP IIb/IIIa, hipolipemiente, beta-blocante și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei). Eficacitatea clopidogrelului s-a observat independent de doza de AAS (75-325 mg o dată pe zi).

La pacienții cu IM acut cu supradenivelare de segment ST, siguranța și eficacitatea clopidogrelului au fost evaluate în 2 studii dublu orb, randomizate, controlate cu placebo, CLARITY și COMMIT.

Studiul CLARITY a inclus 3491 de pacienți care s-au prezentat în primele 12 ore de la debutul unui IM cu supradenivelare de segment ST și au fost programați pentru tratament trombolitic. Pacienții au primit clopidogrel (doză de încărcare de 300 mg, urmată de 75 mg pe zi, n=1752) sau placebo (n=1739), ambele în asocieri cu AAS (150 până la 325 mg ca doză de încărcare, urmată de 75 până la 162 mg pe zi), un medicament fibrinolitic și, după caz, o heparină. Pacienții au fost urmăriți timp de 30 de zile. Obiectivul final principal combinat a fost apariția pe angiograma de la externare a arterei ocluzionate, implicate în infarct sau decesul sau IM recurent înainte de angiografia coronariană. La pacienții la care nu s-a făcut angiografie, obiectivul final principal a fost decesul sau infarctul miocardic recurent până în ziua 8 sau până la externare. Populația de pacienți a inclus 19,7% femei și 29,2% pacienți  $\geq 65$  de ani. În total, 99,7% din pacienți au primit fibrinolitice (fibrino-specifice: 68,7% și nonfibrino-specifice 31,1%), 89,5% au primit o heparină, 78,7% beta blocante, 54,7% inhibitori ai ECA și 63% statine.

Cincisprezece procente (15,0%) din pacienții din grupul tratat cu clopidogrel și 21,7% din cei din grupul tratat cu placebo au atins obiectivul final principal, ceea ce reprezintă o reducere a riscului absolut de 6,7% și o reducere a riscului relativ de 36% în favoarea clopidogrelului (ÎI 95%: 24,47%;  $p < 0,001$ ), în principal legată de o reducere a gradului de ocluzie a arterei implicate în infarct. Acest beneficiu a fost similar în toate subgrupurile prespecificate, inclusiv referitoare la vârsta și sexul pacientului, localizarea infarctului și tipul de fibrinolitic sau de heparină utilizat.

Studiul COMMIT, cu proiect factorial 2x2, a inclus 45852 de pacienți care s-au prezentat în primele 24 de ore de la debutul simptomelor de IM suspectat, susținut de modificări ECG (adică supradenivelare de segment ST, subdenivelare de segment ST sau bloc de ramură stângă). Pacienții au primit clopidogrel (75 mg pe zi, n=22961) sau placebo (n=22891), în asocieri cu AAS (162 mg pe zi), timp de 28 de zile sau până la externare. Obiectivele finale principale au fost decesul de orice cauză și prima apariție a unuia dintre evenimentele componente ale obiectivului principal, reinfarctare, accident vascular cerebral sau deces. Populația a inclus 27,8% femei, 58,4% pacienți  $\geq 60$  de ani (26%  $\geq 70$  de ani) și 54,5% pacienți care au primit fibrinolitice.

Clopidogrelul a redus semnificativ riscul relativ de deces de orice cauză cu 7% ( $p = 0,029$ ) și riscul relativ al asocierii reinfarctare, accident vascular cerebral sau deces cu 9% ( $p = 0,002$ ), ceea ce reprezintă o reducere a riscului absolut de 0,5% și, respectiv, 0,9%. Acest beneficiu a fost similar indiferent de vârstă, sex, tratament cu sau fără fibrinolitice, iar acest beneficiu a fost observat încă din primele 24 de ore.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### *Absorbție*

Clopidogrelul este absorbit rapid după administrarea orală unică și repetată a dozei de 75 mg pe zi. Media concentrațiilor plasmatică maxime ale clopidogrelului nemodificat (aproximativ 2,2-2,5 ng/ml după o singură doză de 75 mg administrată pe cale orală) a apărut la aproximativ 45 minute după administrare. Pe baza datelor privind eliminarea urinară a metaboliților clopidogrelului, absorbția acestuia este de cel puțin 50%.

### Distribuție

*In vitro*, clopidogrelul și principalul său metabolit (inactiv) circulant se leagă reversibil de proteinele plasmatică umane (în proporție de 98% și, respectiv, 94%). Această legare de proteine nu este saturabilă *in vitro* pentru un interval larg de concentrații.

### Metabolizare

Clopidogrelul este intens metabolizat în ficat. *In vitro* și *in vivo*, clopidogrelul este metabolizat în funcție de două căi metabolice principale: una mediată de către esteraze și care conduce la hidroliză în derivatul carboxilic inactiv (85% dintre metaboliții circulanți) și cealaltă mediată de enzimele citocromului P450. Clopidogrelul este mai întâi metabolizat la produsul intermediar 2-oxo-clopidogrel. Ulterior, metabolizarea produsului intermediar 2-oxo-clopidogrel conduce la formarea metabolitului activ, un derivat tiolic al clopidogrelului. *In vitro*, această cale metabolică este mediată de către CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 și CYP2B6. Metabolitul tiolic activ care a fost izolat *in vitro*, se leagă rapid și ireversibil de receptorii plachetari, inhibând astfel agregarea plachetară.

### Eliminare

La om, după administrarea orală a unei doze de clopidogrel marcat cu  $^{14}\text{C}$ , aproximativ 50% din doză s-a eliminat prin urină și aproximativ 46% prin fecale, într-un interval de 120 de ore după administrare. După administrarea pe cale orală a unei singure doze de 75 mg, clopidogrelul are un timp de înjumătățire de aproximativ 6 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru principalul metabolit (inactiv) circulant a fost de 8 ore, atât după administrarea unei doze unice, cât și după administrări repetate.

### Farmacogenetică

Mai multe enzime ale CYP450, care prezintă polimorfism, activează clopidogrelul. CYP2C19 este implicat în formarea atât a metabolitului activ, cât și a produsului intermediar 2-oxo-clopidogrel. Farmacocinetica metabolitului activ al clopidogrelului și efectele antiplachetare, așa cum au fost determinate prin teste *ex vivo* de agregare plachetară, diferă în funcție de genotipul CYP2C19. Alela CYP2C19\*1 corespunde metabolizării complete, în timp ce alelele CYP2C19\*2 și CYP2C19\*3 corespund metabolizării reduse. Alelele CYP2C19\*2 și CYP2C19\*3 reprezintă 85% din alelele cu funcție redusă la rasa albă și 99% din acestea la asiatici. Celelalte alele asociate cu metabolizarea redusă includ CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 și \*8, dar acestea sunt mai puțin întâlnite în populația generală. Frecvențele publicate pentru fenotipurile și genotipurile CYP2C19 comune sunt prezentate în tabelul de mai jos.

**Frecvența fenotipului și genotipului CYP2C19**

	Frecvența (%)		
	Populația albă (n=1356)	Populația de culoare (n=966)	Populația asiatică (n=573)
Metabolizare completă: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Metabolizare intermediară: CYP2C19*1/*2 sau *1/*3	26	29	50
Metabolizare lentă: CYP2C19*2/*2, *2/*3 sau *3/*3	2	4	14

Până în prezent, impactul genotipului CYP2C19 asupra farmacocineticii metabolitului activ al clopidogrelului a fost evaluat la 227 de subiecți din 7 studii raportate. Metabolizarea redusă pe calea CYP2C19 la metabolizatorii intermediari și lenți a redus  $C_{\max}$  și ASC a metabolitului activ cu 30-50% după doze de încărcare de 300 sau 600 mg și doze de întreținere de 75 mg. Expunerea mai mică la metabolitul activ conduce la o inhibare plachetară mai mică sau la o reactivitate plachetară reziduală mai mare. Până în prezent, răspunsul antiplachetar redus la clopidogrel a fost descris pentru metabolizatorii intermediari și lenți în 21 de studii raportate care au inclus 4520 de subiecți. Diferența

relativă a răspunsului antiplachetar între grupurile de genotipuri variază în studii în funcție de metoda utilizată pentru a evalua răspunsul, dar, în mod caracteristic, este mai mare de 30%.

Asocierea între genotipul CYP2C19 și rezultatul tratamentului cu clopidogrel a fost evaluat în analizele post-hoc a 2 studii clinice (substudii ale CLARITY [n=465] și TRITON-TIMI 38 [n=1477]) și 5 studii de cohortă (total n=6489). În studiul CLARITY și într-unul dintre studiile de cohortă (Trenk; n=765), rata evenimentelor cardiovasculare în funcție de genotip nu a fost semnificativ diferită. În studiul TRITON-TIMI 38 și 3 dintre studiile de cohortă (Collet, Sibbing, Giusti; n= 3,516), pacienții cu funcție metabolică diminuată (combinată, lentă și intermediară) au avut o rată mai mare a evenimentelor cardiovasculare (deces, infarct miocardic și accident vascular cerebral) sau tromboză de stent comparativ cu metabolizatorii compleți. În cel de al-5-lea studiu de cohortă (Simon; n=2,208), rata crescută a evenimentelor a fost observată numai la metabolizatorii lenți.

Testele de farmacogenetică pot identifica genotipurile asociate cu variabilitate a activității CYP2C19.

Pot exista variante genetice ale altor enzime ale CYP450 cu efecte asupra capacității de a forma metabolitul activ al clopidogrelului.

#### Grupuri speciale de pacienți

Farmacocinetica metabolitului activ al clopidogrelului nu este cunoscută la aceste grupuri speciale de pacienți.

##### *Insuficiență renală*

După administrarea repetată a dozei de 75 mg pe zi la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei între 5 și 15 ml/min), nivelul de inhibare a agregării plachetare ADP-induse a fost mai mic (25%) decât cel observat la subiecții sănătoși, însă prelungirea timpului de sângerare a fost asemănătoare celei înregistrate la subiecții sănătoși care au primit 75 mg de clopidogrel pe zi. În plus, toleranța clinică a fost bună la toți pacienții.

##### *Insuficiență hepatică*

După administrarea repetată a dozei de 75 mg pe zi timp de 10 zile la pacienți cu insuficiență hepatică severă, inhibarea agregării plachetare ADP-induse a fost similară cu cea observată la subiecții sănătoși. Media timpului de sângerare prelungit a fost similară în cele două grupuri.

##### *Rasă*

Prevalența alelelor care determină o metabolizare intermediară sau lentă pe calea CYP2C19 este diferită în funcție de rasă/etnie (vezi Farmacogenetică). În literatură, sunt disponibile date limitate referitoare la populația asiatică pentru a putea evalua implicațiile clinice ale variabilității genetice a acestui CYP asupra evenimentelor clinice.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În timpul studiilor non-clinice efectuate la șobolan și babuin, efectele cel mai frecvent observate au fost modificările hepatice. Acestea au apărut la doze care au reprezentat o expunere de cel puțin 25 de ori mai mare decât cea observată la subiecții umani care primesc doza terapeutică de 75 mg/zi și au fost consecința efectului asupra enzimelor hepatice metabolizante. La subiecții umani care au primit clopidogrel în doza terapeutică nu a fost observat niciun efect asupra enzimelor hepatice metabolizante.

De asemenea, la șobolan și babuin, la doze foarte mari, a fost raportată o tolerabilitate gastrică mică pentru clopidogrel (gastrite, eroziuni gastrice și/sau vărsături).

Nu s-a observat niciun efect carcinogen după administrarea de clopidogrel, timp de 78 de săptămâni, la șoarece și de 104 săptămâni, la șobolan, în doze de până la 77 mg/kg și zi (reprezentând de cel puțin 25 de ori expunerea unui subiect uman care primește doza terapeutică de 75 mg/zi).

Clopidogrelul a fost studiat într-o serie de teste de genotoxicitate *in vitro* și *in vivo* și nu a prezentat genotoxicitate.

Clopidogrelul nu a afectat fertilitatea șobolanilor masculi sau femele și nu a prezentat teratogenicitate nici la șobolan, nici la iepure. Administrat la șobolan în perioada de alăptare, clopidogrelul a determinat o ușoară întârziere în dezvoltarea puilor. Studii de farmacocinetică specifice efectuate cu clopidogrel marcat radioactiv, au arătat că molecula nemodificată sau metaboliții săi sunt excretați prin lapte. În consecință, un efect direct (toxicitate ușoară) sau un efect indirect (modificarea gustului laptelui) nu pot fi excluse.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

*Nucleu:*

Macrogol 6000

Celuloză microcristalină (E460)

Crospovidonă de tip A

Ulei de ricin hidrogenat

*Film:*

Macrogol 6000

Etilceluloză (E462)

Dioxid de titan (E171)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în blisterul original pentru a fi protejat de umiditate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din aluminiu/aluminiu conținând 14, 28, 30, 50, 84, 90 și 100 de comprimate filmate, ambalate în cutii de carton.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Acino Pharma GmbH  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Germania

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/542/001 – 007

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

28.07.2009

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**ANEXA II**

- A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL  
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**



**A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa producătorilor responsabili pentru eliberarea seriei

Acino AG  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Germania

Salutas Pharma GmbH  
Otto-von-Guericke-Allee 1  
39179 Barleben  
Germania

**B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

- **ALTE CONDIȚII**

*Sistemul de farmacovigilență*

DAPP trebuie să se asigure că sistemul de farmacovigilență, așa cum este descris în versiunea 3.0 prezentată în modulul 1.8.1 al Cererii de autorizare de punere pe piață, există și este funcțional înainte de și pe perioada punerii pe piață a medicamentului.

*Planul de management al riscului*

Nu este cazul.

Cererea se bazează pe un medicament de referință pentru care nu s-au identificat probleme legate de siguranță care să necesite activități suplimentare de reducere la minimum a riscului.

*RPAS-uri*

Programul de depunere a RPAS trebuie să urmeze programul RPAS pentru medicamentul de referință.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**A. ETICHETAREA**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg comprimate filmate  
Clopidogrel

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține clopidogrel 75 mg (sub formă de besilat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține, de asemenea: ulei de ricin hidrogenat. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
30 comprimate filmate  
50 comprimate filmate  
84 comprimate filmate  
90 comprimate filmate  
100 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în blisterul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Acino Pharma GmbH  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/542/001  
EU/1/09/542/002  
EU/1/09/542/003  
EU/1/09/542/004  
EU/1/09/542/005  
EU/1/09/542/006  
EU/1/09/542/007

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg comprimate filmate  
Clopidogrel

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Acino Pharma GmbH

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. ALTE INFORMAȚII**

**B. PROSPECTUL**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

## PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

### Clopidogrel 1A Pharma 75 mg comprimate filmate Clopidogrel

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **În acest prospect găsiți:**

1. Ce este Clopidogrel 1A Pharma și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Clopidogrel 1A Pharma
3. Cum să luați Clopidogrel 1A Pharma
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Clopidogrel 1A Pharma
6. Informații suplimentare

#### **1. CE ESTE CLOPIDOGREL 1A PHARMA ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ**

Clopidogrel 1A Pharma conține componenta activă Clopidogrel, care aparține unei clase de medicamente numite antiagregante plachetare. Plachetele sanguine (așa-numitele trombocite) sunt elemente circulante foarte mici, mai mici decât globulele roșii sau globulele albe, care se alipesc (se agregă) în timpul formării unui cheag de sânge. Prevenind această agregare, medicamentele antiagregante plachetare scad riscul de formare a cheagurilor de sânge (proces numit tromboză).

Clopidogrel 1A Pharma este utilizat pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge (trombilor) în vasele sanguine (artere) rigidizate. Această boală este cunoscută sub denumirea de aterotromboză și poate duce la apariția de evenimente aterotrombotice (cum sunt accidentul vascular cerebral, criza de inimă sau decesul).

Vi s-a prescris Clopidogrel 1A Pharma pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge și a reduce riscul de apariție a acestor evenimente severe, deoarece:

- dumneavoastră aveți o boală caracterizată prin rigidizarea arterelor (cunoscută și sub numele de ateroscleroză) și
- dumneavoastră ați avut deja o criză de inimă, un accident vascular cerebral sau aveți o boală cunoscută sub numele de boală arterială periferică (o tulburare a fluxului de sânge la nivelul brațelor sau picioarelor, provocată de ocluzii vasculare) sau
- dumneavoastră ați avut o durere toracică severă, cunoscută sub numele de "angină pectorală instabilă" sau "infarct miocardic" (criză de inimă). Pentru tratamentul acestei afecțiuni, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă fi implantat un stent în artera blocată sau îngustată pentru a restabili fluxul sanguin eficient. Medicul dumneavoastră trebuie să vă prescrie și acid acetilsalicilic (o substanță prezentă în numeroase medicamente utilizate pentru a calma durerea și a reduce febra, precum și pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge).



## 2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI CLOPIDOGREL 1A PHARMA

### Nu luați Clopidogrel 1A Pharma:

- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la clopidogrel sau la oricare dintre celelalte componente ale Clopidogrel 1A Pharma;
- Dacă aveți o afecțiune care în prezent produce sângerare, cum este ulcerul gastric, sau hemoragie cerebrală;
- Dacă suferiți de insuficiență hepatică severă.

În cazul în care credeți că vreuna dintre acestea se aplică la dumneavoastră sau dacă nu sunteți sigur, consultați-vă cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Clopidogrel 1A Pharma.

### Aveți grijă deosebită când utilizați Clopidogrel 1A Pharma

În cazul în care vă aflați în una dintre următoarele situații, trebuie să informați medicul dumneavoastră înainte de a lua Clopidogrel 1A Pharma:

- dacă aveți risc de sângerare, ca de exemplu:
  - aveți o afecțiune care poate determina sângerare internă (cum este ulcerul gastric)
  - aveți o tulburare de coagulare, care vă predispune la sângerare internă (sângerare în interiorul oricărui țesut, organ sau articulație)
  - ați suferit recent un traumatism grav
  - ați suferit recent o intervenție chirurgicală (inclusiv stomatologică)
  - veți fi supus unei intervenții chirurgicale (inclusiv stomatologică) în următoarele 7 zile.
- dacă ați avut un cheag de sânge într-o arteră din creier (accident vascular cerebral ischemic) în ultimele 7 zile.
- dacă aveți o afecțiune hepatică sau renală.

În timp ce urmați tratament cu Clopidogrel 1A Pharma:

- Trebuie să informați medicul dumneavoastră dacă urmează să fiți supus unei intervenții chirurgicale (inclusiv stomatologică).
- De asemenea, trebuie să informați imediat medicul dumneavoastră dacă aveți o afecțiune (cunoscută, de asemenea, ca purpură trombotică trombocitopenică sau PTT) care include febră și vânătăi sub piele, ce pot să apară sub forma unor pete roșii punctiforme, asociate sau nu cu oboseală pronunțată inexplicabilă, confuzie, îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter) (vezi 4 „REAȚII ADVERSE POSIBILE”).
- Dacă vă tăiați sau vă răniți, oprirea sângerării poate să necesite mai mult timp decât de obicei. Acest fapt este legat de modul în care acționează medicamentul dumneavoastră, deoarece acesta previne formarea cheagurilor de sânge. În cazul tăieturilor sau rănilor superficiale (de exemplu cele din timpul bărbieritului), nu trebuie să vă îngrijorați. Cu toate acestea, dacă sângerarea vă îngrijorează, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră (vezi 4 „REAȚII ADVERSE POSIBILE”).
- Medicul dumneavoastră poate cere analize de sânge.

### Copii și adolescenți

Clopidogrel 1A Pharma nu este destinat utilizării la copii sau adolescenți.

### Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Anumite alte medicamente pot influența efectele Clopidogrel 1A Pharma sau invers.

Trebuie să spuneți cu precizie medicului dumneavoastră dacă luați

- anticoagulante orale, medicamente utilizate pentru a reduce coagularea sângelui,
- un medicament antiinflamator nesteroidian, utilizat de obicei pentru a trata afecțiuni dureroase și/sau inflamatorii ale mușchilor sau articulațiilor,
- heparină sau orice alt medicament utilizat pentru a reduce coagularea sângelui,

- un inhibitor de pompă de protoni (de exemplu omeprazol) pentru jenă gastrică,
- fluconazol, voriconazol, ciprofloxacina sau cloramfenicol, medicamente utilizate pentru a trata infecții bacteriene și fungice,
- cimetidină, medicament utilizat pentru a trata jena gastrică,
- fluoxetină, fluvoxamină sau moclobemidă, medicamente utilizate pentru a trata depresia,
- carbamazepină sau oxcarbazepină, medicamente utilizate pentru a trata anumite forme de epilepsie, ticlopidină, alt medicament antiplachetar.

Dacă ați avut o durere toracică severă (angină pectorală instabilă sau criză de inimă), Clopidogrel 1A Pharma vă poate fi prescris în asociere cu acid acetilsalicilic, o substanță prezentă în numeroase medicamente utilizate pentru a calma durerea și a reduce febra. Utilizarea ocazională a acidului acetilsalicilic (nu mai mult de 1000 mg într-un interval de 24 de ore) nu ar trebui, în general, să ridice probleme, dar utilizarea în alte situații de acid acetilsalicilic, pe perioade prelungite, trebuie discutată cu medicul dumneavoastră.

### **Utilizarea Clopidogrel 1A Pharma cu alimente și băuturi**

Clopidogrel 1A Pharma poate fi luat cu sau fără alimente.

### **Sarcina și alăptarea**

Este preferabil să nu utilizați acest medicament în cursul sarcinii și al alăptării.

Dacă sunteți gravidă sau credeți că sunteți gravidă, trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Clopidogrel 1A Pharma. Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Clopidogrel 1A Pharma, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, deoarece se recomandă să nu luați clopidogrel în timpul sarcinii.

Trebuie să întrebați medicul dumneavoastră dacă puteți alăpta în timpul tratamentului cu Clopidogrel 1A Pharma.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Este puțin probabil ca Clopidogrel 1A Pharma să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Informații importante privind unele componente ale Clopidogrel 1A Pharma**

Clopidogrel 1A Pharma conține ulei de ricin hidrogenat, care poate determina tulburări gastrice sau diaree.

## **3. CUM SĂ LUAȚI CLOPIDOGREL 1A PHARMA**

Luați întotdeauna Clopidogrel 1A Pharma exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dacă ați avut o durere toracică severă (angină pectorală instabilă sau criză de inimă), medicul dumneavoastră vă poate prescrie 300 mg de Clopidogrel 1A Pharma (4 comprimate a 75 mg) o dată, la începutul tratamentului. Apoi, doza uzuală este de un comprimat de Clopidogrel 1A Pharma a 75 mg pe zi, administrat pe cale orală, cu sau fără alimente și la aceeași oră în fiecare zi.

Trebuie să luați Clopidogrel 1A Pharma atât timp cât v-a recomandat medicul dumneavoastră.

### **Dacă luați mai mult decât trebuie din Clopidogrel 1A Pharma**

Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră sau celui mai apropiat serviciu de urgență al unui spital, deoarece există risc crescut de sângerare.

### **Dacă uitați să luați Clopidogrel 1A Pharma**

Dacă ați uitat să luați o doză de Clopidogrel 1A Pharma, dar v-ați amintit în mai puțin de 12 ore, luați imediat comprimatul dumneavoastră și apoi luați următorul comprimat la ora obișnuită.

Dacă v-ați amintit după 12 ore, atunci luați numai doza următoare, la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa dozele uitate.

### **Dacă încetați să luați Clopidogrel 1A Pharma**

Nu întrerupeți tratamentul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de întreruperea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. REACȚII ADVERSE POSIBILE**

Ca toate medicamentele, Clopidogrel 1A Pharma poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

### **Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă apar:**

- febră, semne de infecție sau oboseală pronunțată. Acestea pot fi determinate de scăderea numărului anumitor celule sanguine, care apare în cazuri rare.
- semne de tulburări hepatice, cum sunt îngălbenirea pielii și/sau a albului ochilor (icter), asociată sau nu cu sângerare, ce poate să apară sub piele sub forma unor pete roșii punctiforme, și/sau confuzie (vezi pct. 2 „Aveți grijă deosebită când utilizați Clopidogrel 1A Pharma”).
- umflarea mucoasei bucale sau manifestări la nivelul pielii, ca de exemplu erupții cutanate și mâncărime, vezicule pe piele. Acestea pot fi semnele unei reacții alergice.

**Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate pentru clopidogrel** (apar la 1 până la 10 pacienți din 100) sunt sângerările. Sângerările pot să apară sub formă de hemoragie gastrică sau intestinală, vânătăi, hematoame (sângerare sau vânătăie neobișnuite, sub piele), sângerare din nas, sânge în urină. De asemenea, în cazuri rare, au fost raportate hemoragii oculare, cerebrale, pulmonare sau articulare.

### **Ce trebuie să faceți dacă apar sângerări prelungite în timp ce utilizați Clopidogrel 1A Pharma.**

Dacă vă tăiați sau vă răniți, oprirea sângerării poate să necesite mai mult timp decât de obicei. Acest fapt este legat de modul în care acționează medicamentul dumneavoastră, deoarece el previne formarea cheagurilor de sânge. În cazul tăieturilor sau rănilor superficiale, de exemplu cele din timpul bărbieritului, nu trebuie să vă îngrijorați. Cu toate acestea, dacă sunteți îngrijorat în legătură cu sângerarea pe care o aveți, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră (vezi pct. 2 „Aveți grijă deosebită când utilizați Clopidogrel 1A Pharma”).

Reacțiile adverse pot apărea cu anumite frecvențe, definite după cum urmează:

- foarte frecvente: afectează mai mult de 1 pacient din 10
- frecvente: afectează 1 până la 10 pacienți din 100
- mai puțin frecvente: afectează 1 până la 10 pacienți din 1000
- rare: afectează 1 până la 10 pacienți din 10000
- foarte rare: afectează mai puțin de 1 pacient din 10000
- cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile.

### **Alte reacții adverse raportate pentru clopidogrel sunt:**

- Reacții adverse frecvente:  
Diaree; dureri abdominale; indigestie sau arsuri la stomac.
- Reacții adverse mai puțin frecvente:  
Dureri de cap; ulcer gastric; vărsături; greață; constipație; gaze în exces în stomac sau intestine; erupții cutanate; mâncărime; amețeli; senzație de furnicături și amorțeli.

- Reacții adverse rare:  
Vertij.
- Reacții adverse foarte rare:  
Icter; durere abdominală severă asociată sau nu cu durere de spate; febră; dificultăți de respirație, uneori asociate cu tuse; reacții alergice generalizate; umflarea mucoasei bucale; vezicule pe piele; alergii pe piele; inflamația mucoasei bucale (stomatită); scăderea tensiunii arteriale; confuzie; halucinații; dureri articulare; dureri musculare; modificări ale gustului. In plus, medicul dumneavoastră poate identifica modificări ale analizelor dumneavoastră de sânge și urină.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## 5. CUM SE PĂSTREAZĂ CLOPIDOGREL 1A PHARMA

A se păstra în blisterul original pentru a fi protejat de umiditate.

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Clopidogrel 1A Pharma după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu utilizați Clopidogrel 1A Pharma dacă observați semne vizibile de deteriorare a blisterului sau comprimatelor filmate.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

### Ce conține Clopidogrel 1A Pharma

Substanța activă este clopidogrel. Fiecare comprimat conține clopidogrel 75 mg (sub formă de clopidogrel besilat).

Celelalte componente sunt:

#### *Nucleu:*

Macrogol 6000

Celuloză microcristalină (E460)

Crospovidonă de tip A

Ulei de ricin hidrogenat

#### *Film:*

Macrogol 6000

Eticeluloză (E462)

Dioxid de titan (E171)

### Cum arată Clopidogrel 1A Pharma și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Clopidogrel 1A Pharma sunt de culoare albă până la aproape albă, marmorate, rotunde și biconvexe. Ele sunt ambalate în cutii din carton care conțin 14, 28, 30, 50, 84,

90 sau 100 de comprimate în blistere din aluminiu. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Acino Pharma GmbH  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Germania

### **Producătorul**

Acino AG  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Germania

Salutas Pharma GmbH  
Otto-von-Guericke-Allee 1  
39179 Barleben  
Germania

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **België/Belgique/Belgien**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Allemagne/Duitsland  
Tél/Tel: + 49 89 6138825 – 0

#### **Luxembourg/Luxemburg**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Allemagne/Deutschland  
Tél/Tel: + 49 89 6138825 - 0

#### **България**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Германия  
Тел.: + 49 89 6138825 – 0

#### **Magyarország**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Németország  
Tel.: + 49 89 6138825 - 0

#### **Česká republika**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Německo  
Tel: + 49 89 6138825 – 0

#### **Malta**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Il-Ġermanja  
Tel: + 49 89 6138825 - 0

#### **Danmark**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
[info.sandoz-dk@sandoz.com](mailto:info.sandoz-dk@sandoz.com)

#### **Nederland**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Duitsland  
Tel: + 49 89 6138825 – 0

**Deutschland**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Tel: + 49 89 6138825 - 0  
[medwiss@1apharma.com](mailto:medwiss@1apharma.com)

**Eesti**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Saksamaa  
Tel: + 49 89 6138825 - 0

**Ελλάδα**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Γερμανία  
Τηλ: + 49 89 6138825 - 0

**España**

ACOST Comercial Generic Pharma, S.L  
C/ Ferraz 10, 1º izdq  
E-28008 Madrid  
Tel.: + 34 91 548 84 04

**France**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Allemagne  
Tél: + 49 89 6138825 - 0

**Ireland**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Germany  
Tel: + 49 89 6138825 - 0

**Ísland**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Þýskaland  
Sími: + 49 89 6138825 - 0

**Italia**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Germania  
Tel: + 49 89 6138825 - 0

**Norge**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Tyskland  
Tlf: + 49 89 6138825 - 0

**Österreich**

1A Pharma GmbH  
Eduard-Kittenberger-Gasse 56  
A-1235 Wien  
Tel: + 43 (0)1 480 56 03

**Polska**

1A Pharma GmbH Sp. Z.o.o.  
ul. Grojecka 22/24 lok. 49/50  
02-021 Warszawa  
Tel: + 48 22 213 11 45

**Portugal**

1Apharma – Produtos Farmacêuticos S.A  
Alameda da Beloura  
Edifício 1, 2º andar - Escritório 15  
P-2710-693 Sintra  
Tel: + 351 21 924 19 19

**România**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Germania  
Tel: + 49 89 6138825 - 0

**Slovenija**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Nemčija  
Tel: + 49 89 6138825 - 0

**Slovenská republika**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Nemecko  
Tel: + 49 89 6138825 - 0

**Suomi/Finland**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Saksa  
Puh/Tel: + 49 89 6138825 - 0

**Κύπρος**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Γερμανία  
Τηλ: + 49 89 6138825 - 0

**Latvija**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Vācija  
Tel: + 49 89 6138825 - 0

**Lietuva**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Vokietija  
Tel: + 49 89 6138825 - 0

**Acest prospect a fost aprobat în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

**Sverige**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Tyskland  
Tel: + 49 89 6138825 – 0

**United Kingdom**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Germany  
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Produsul medicinal nu mai este autorizat