

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Grepid 75 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 2,47 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare roz.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prevenirea secundară a accidentelor aterotrombotice

Clopidogrelul este indicat la:

- Pacienți adulți 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 adulți 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.

Prevenirea accidentelor aterotrombotice și tromboembolice în fibrilația atrială

La pacienții adulți cu fibrilație atrială, care au cel puțin un factor de risc pentru accidente vasculare, care nu pot fi tratați cu un antagonist al vitaminei K (AVK) și care au risc scăzut de sângerare, clopidogrelul este indicat în asociere cu AAS pentru prevenirea accidentelor aterotrombotice și tromboembolice, inclusiv accident vascular cerebral.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

- Adulți și vârstnici

Clopidogrelul trebuie administrat în doză de 75 mg pe zi, în priză unică.

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. Beneficiul asocierii clopidogrelului cu AAS mai mult de patru săptămâni nu a fost studiat în acest context (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu fibrilație atrială, clopidogrelul trebuie administrat în doză zilnică unică de 75 mg. Tratamentul cu AAS (75-100 mg pe zi) trebuie început și continuat în asociere cu clopidogrel (vezi pct. 5.1)

Dacă este omisă o doză:

- În termen de mai puțin de 12 ore după ora stabilită: pacienții trebuie să ia doza imediat și apoi să ia următoarea doză la ora stabilită.
- Pentru mai mult de 12 ore: pacienții trebuie să ia doza următoare la ora stabilită, iar doza nu trebuie dublată.

- **Copii și adolescenți**

Siguranța și eficacitatea clopidogrelului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Clopidogrelul nu trebuie utilizat la copii, din motive legate de probleme referitoare la eficacitate (vezi pct. 5.1).

- **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).

Mod de administrare

Pentru administrare pe cale orală

Medicamentul poate fi administrat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- 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

Din cauza riscului de sângerare și de reacții adverse hematologice, trebuie luată în considerare efectuarea promptă a hemogramei și/sau a altor teste adecvate, ori de câte ori apar simptome 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, sau cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), sau cu alte medicamente asociate cu risc de sângerare cum este pentoxifilina (vezi pct. 4.5). Pacienții trebuie urmăriți atent pentru orice semne de sângerare, inclusiv hemoragii oculte, în special în primele săptămâni de tratament și/sau după proceduri cardiologice invazive sau intervenții chirurgicale. Administrarea concomitentă de clopidogrel și anticoagulante 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, tratamentul cu clopidogrel trebuie întrerupt cu 7 zile înainte de intervenție. Pacienții trebuie să informeze medicii și stomatologii că urmează tratament cu clopidogrel, înaintea programării oricărei intervenții chirurgicale și înainte de a lua orice medicament nou. Clopidogrelul prelungeste 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 prelungescă 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.

Hemofilie dobândită

După utilizarea clopidogrelului, s-a raportat hemofilie dobândită. În cazurile de prelungire izolată, confirmată, a timpului de tromboplastină parțial activată (aPTT), asociată sau nu cu sângerare, trebuie luată în considerare hemofilia dobândită. Pacienții cu un diagnostic confirmat de hemofilie dobândită trebuie luați în evidență și tratați de către specialiști, iar administrarea clopidogrelului trebuie întreruptă.

Accident vascular cerebral ischemic recent

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

Citocromul P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenetică: La pacienții care sunt metabolizatori cu activitate enzimatică lentă pe calea CYP2C19, clopidogrelul, în dozele recomandate, se transformă în mai mică măsură în metabolitul său activ și are un efect mai slab asupra funcției plachetare. Sunt disponibile teste pentru a identifica genotipul CYP2C19 al pacientului.

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 inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP2C19 (vezi pct. 4.5 pentru lista inhibitorilor CYP2C19; vezi, de asemenea, pct. 5.2).

Substraturi ale CYP2C8

Este necesară prudență la pacienții tratați concomitent cu clopidogrel și medicamente care sunt substraturi ale CYP2C8 (vezi pct. 4.5).

Reacții încrucișate între tienopiridine

Pacienții trebuie evaluați pentru antecedente personale de hipersensibilitate la tienopiridine (cum sunt clopidogrelul, ticlopidina, prasugrelul), deoarece au fost raportate reacții încrucișate între tienopiridine (vezi pct. 4.8). Tienopiridinele pot provoca reacții alergice ușoare până la severe, cum sunt erupțiile cutanate tranzitorii, angioedemul sau reacții încrucișate hematologice, cum sunt trombocitopenia și neutropenia. Pacienții care au dezvoltat anterior o reacție alergică și/sau o reacție hematologică la alte o tienopiridină, pot prezenta un risc crescut de a dezvolta aceeași reacție sau o reacție diferită la o altă tienopiridină. Se recomandă supravegherea pacienților cu alergii cunoscute la tienopiridine, pentru apariția semnelor de hipersensibilitate.

Insuficiență renală

Experiența terapeutică privind utilizarea clopidogrelului la pacienții cu insuficiență renală este limitată. De aceea, clopidogrelul trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Experiența terapeutică și experiența la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, care pot avea diateză hemoragică, este limitată. De aceea, clopidogrelul trebuie utilizat cu prudență la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.2).

Excipienți

Grepid conține lactoză.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente asociate cu risc de sângerare: există un risc crescut de sângerare din cauza unui potențial efect aditiv. Administrarea concomitentă cu medicamente asociate cu risc de sângerare trebuie efectuată cu prudență (vezi pct. 4.4).

Anticoagulante orale: administrarea concomitentă de clopidogrel și anticoagulante orale nu este recomandată, deoarece poate crește intensitatea sângerărilor (vezi pct. 4.4). Cu toate că administrarea clopidogrelului în doză de 75 mg/zi nu a modificat farmacocinetica warfarinei S sau *International Normalised Ratio* (INR) la pacienții la care s-a administrat tratament cu warfarină pe termen lung, administrarea concomitentă de clopidogrel și warfarină crește riscul de sângerare datorită efectelor independente asupra hemostazei.

Inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa: clopidogrelul trebuie utilizat cu prudență la pacienții tratați 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, care determină 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 fibrino-specifice sau fibrino-nespecifice și heparine a fost evaluată la pacienții cu infarct miocardic acut. Incidența 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).

ISRS: deoarece ISRS influențează activarea plachetară și cresc riscul de sângerare, administrarea concomitentă a ISRS cu clopidogrel trebuie efectuată cu prudență.

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 inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP2C19 (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Medicamentele care sunt inhibitori puternici sau moderați ai CYP2C19 includ de exemplu, omeprazolul și esomeprazolul, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazolul, fluconazolul, ticlopidina, carbamazepina și efavirenzul.

Inhibitori de pompă de protoni (IPP):

Omeprazolul, în doză de 80 mg o dată pe zi, administrat fie în același timp cu clopidogrelul, fie într-un interval de 12 ore între administrările celor două medicamente, a scăzut expunerea la metabolitul activ cu 45% (pentru doza de încărcare) și 40% (pentru doza de întreținere). Scăderea a fost asociată cu o reducere de 39% (pentru doza de încărcare) și 21% (pentru doza de întreținere) a inhibării agregării plachetare. Este de așteptat ca esomeprazolul să aibă o interacțiune similară cu clopidogrelul.

Din studiile clinice și observaționale au fost raportate date heterogene 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).

O scădere mai puțin pronunțată a expunerii la metabolit a fost observată în cazul administrării concomitente cu pantoprazol sau lansoprazol.

Concentrațiile plasmatice ale metabolitului activ au fost diminuate cu 20% (pentru doza de încărcare) și cu 14% (pentru doza de întreținere) în timpul tratamentului concomitent cu pantoprazol 80 mg o dată pe zi. Acest lucru a fost asociat cu o scădere a valorii medii a inhibării plachetare cu 15% și, respectiv, 11%. Aceste rezultate au indicat faptul că clopidogrelul poate fi administrat împreună cu pantoprazol.

Nu există dovezi că alte medicamente care reduc aciditatea gastrică, cum sunt antihistaminicele H2 sau antiacidele, influențează 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 gradul de absorbție a clopidogrelului.

Datele din studiul CAPRIE arată că administrarea concomitentă a clopidogrelului cu fenitoina și tolbutamida, care sunt metabolizate pe calea CYP2C9, este bine tolerată.

Medicamente care sunt substraturi ale CYP2C8: la voluntarii sănătoși, s-a evidențiat faptul că clopidogrelul crește expunerea la repaglinidă. În studii *in vitro* s-a demonstrat că creșterea expunerii la repaglinidă este determinată de inhibarea izoenzimei CYP2C8 de către metabolitul glucuronoconjugat al clopidogrelului. Din cauza riscului de creștere a concentrațiilor plasmatice, administrarea concomitentă a clopidogrelului cu medicamente eliminate, în principal, prin metabolizare pe calea CYP2C8 (de exemplu, repaglinidă, paclitaxel) trebuie efectuată cu prudență (vezi pct. 4.4).

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 aterotrombotică. Cu toate acestea, pacienților incluși în studiile clinice cu clopidogrel li s-au administrat 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

Sarcina

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

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

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă clopidogrelul se excretă în laptele uman. Studiile la animale au evidențiat excreția clopidogrelului în lapte. Ca măsură de precauție, alăptarea nu trebuie continuată în timpul tratamentului cu Grepid.

Fertilitatea

În studiile la animale, clopidogrelul nu a demonstrat că afectează fertilitatea.

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța clopidogrelului a fost evaluată la mai mult de 44000 de pacienți care au participat în studii clinice, dintre care peste 12000 de pacienți au fost tratați timp de 1 an sau mai mult. În general, efectul clopidogrelului 75 mg/zi a fost comparabil cu efectul AAS 325 mg/zi în cadrul studiului CAPRIE, indiferent de vârstă, sex și rasă. Reacțiile adverse semnificative clinic observate în studiile CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT și ACTIVE-A sunt prezentate în continuare. 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, caz în care s-a raportat mai ales în decursul primei luni de tratament.

În studiul CAPRIE: la pacienții tratați fie cu clopidogrel, fie cu AAS, incidența globală a sângerărilor de orice tip a fost de 9,3%. Incidența cazurilor severe a fost similară pentru clopidogrel și AAS.

În studiul CURE, nu s-a constatat un exces al sângerărilor majore în cazul tratamentului cu clopidogrel plus AAS în primele 7 zile după intervenția chirurgicală de by-pass aorto-coronarian la pacienții la care s-a întrerupt tratamentul cu mai mult de 5 zile înaintea intervenției chirurgicale. La pacienții la care s-a continuat tratamentul pe parcursul celor 5 zile dinaintea intervenției de by-pass coronarian, frecvența evenimentelor a fost 9,6% pentru grupul la care s-a administrat clopidogrel plus AAS și 6,3% pentru grupul la care s-a administrat placebo plus AAS.

În studiul CLARITY, a existat o creștere globală a sângerărilor în grupul tratat cu clopidogrel plus AAS comparativ cu grupul tratat cu placebo + AAS (12,9%). Incidența sângerărilor majore a fost similară între cele două grupuri. Aceasta a fost omogenă în subgrupurile de pacienți definiți prin caracteristici inițiale și tip de tratament fibrinolitic sau cu heparină.

În studiul COMMIT, frecvența globală a sângerărilor non-cerebrale majore sau cerebrale a fost mică și similară în cele două grupuri.

În studiul ACTIVE-A, frecvența sângerărilor majore a fost mai mare în grupul tratat cu clopidogrel + AAS față de grupul tratat cu placebo + AAS (6,7% față de 4,3%). În ambele grupuri, majoritatea sângerărilor majore au avut origine extracraniană (5,3% în grupul tratat cu clopidogrel + AAS; 3,5% în grupul tratat cu placebo + AAS), în principal la nivelul tractului gastro-intestinal (3,5% față de 1,8%). A existat un exces al sângerărilor intracraniene în grupul tratat cu clopidogrel + AAS comparativ cu grupul tratat cu placebo + AAS (1,4% față de, respectiv 0,8%). Nu a existat o diferență semnificativă statistic între grupuri în ceea ce privește frecvențele sângerării letale (1,1% în grupul tratat cu clopidogrel + AAS și 0,7% în grupul tratat cu placebo + AAS) și ale accidentului vascular cerebral hemoragic (0,8% și, respectiv, 0,6%).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

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 ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). 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, cu frecvență necunoscută*
Tulburări hematologice și limfatic		Trombocitopenie, leucopenie, eozinofilie	Neutropenie, inclusiv neutropenie severă	Purpură trombotică trombocitopenică (PTT) (vezi pct. 4.4), anemie aplastică, pancitopenie, agranulocitoză, trombocitopenie severă, hemofilie A dobândită, granulocitopenie, anemie
Tulburări cardiace				Sindromul Kounis (angină vasospastică alergică/infarct miocardic alergic) în contextul unei reacții de hipersensibilitate provocată de clopidogrel*

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare, cu frecvență necunoscută*
Tulburări ale sistemului imunitar				Boala serului, reacții anafilactoide, hipersensibilitate încrucișată între tienopiridine (cum sunt ticlopidina, prasugrelul) (vezi pct. 4.4)*, sindrom autoimun insulenic, care poate determina hipoglicemie severă, în special la pacienții cu subtipul HLA DRA4 (mai frecvent la populația japoneză)*
Tulburări psihice				Halucinații, confuzie
Tulburări ale sistemului nervos		Hemoragie intracraniană (au fost raportate câteva cazuri cu evoluție letală), cefalee, parestezii, amețeli		Tulburări ale gustului, ageuzie (pierderea simțului gustativ)
Tulburări oculare		Hemoragie oculară (conjunctivală, intraoculară, retiniană)		
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij	
Tulburări vasculare	Hematom			Hemoragie gravă, hemoragie a plăgii operatorii, vasculită, hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Epistaxis			Hemoragie la nivelul tractului respirator (hemoptizie, hemoragie pulmonară), bronhospasm, pneumonită interstițială, pneumonie eozinofilică
Tulburări gastro-intestinale	Hemoragie gastro-intestinală, diaree, dureri abdominale, dispepsie	Ulcer gastric și duodenal, gastrită, vărsături, greață, constipație, flatulență	Hemoragie retroperitoneală	Hemoragie gastro-intestinală și retroperitoneală cu evoluție letală, pancreatită, colită (inclusiv colită ulcerativă sau limfocitară), stomatită
Tulburări hepatobiliare				Insuficiență hepatică acută, hepatită, valori anormale ale testelor funcției hepatice

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare, cu frecvență necunoscută*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Echimoze	Erupecie cutanată, prurit, hemoragie cutanată (purpură)		Dermatită buloasă (necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens Johnson, eritem polimorf, pustuloză exantematoasă generalizată acută (PEGA)), angioedem, sindrom de hipersensibilitate la medicamente, erupție cutanată la medicamente, cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), erupții cutanate eritematoase sau exfoliative, urticarie, eczemă, lichen plan
Tulburări ale aparatului genital și sânelui			Ginecomastie	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				Hemoragii musculo-scheletice (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		Prelungire a timpului de sângerare, scăderea numărului de neutrofile, scăderea numărului de trombocite		

* Informații referitoare la clopidogrel, cu frecvență „necunoscută”.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul după administrarea clopidogrelului 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: Medicamente antitrombotice, antiagregante plachetare, exclusiv heparina, codul ATC: B01AC-04.

Mecanism de acțiune

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 P2Y₁₂ și activarea ulterioară mediată de către ADP a complexului glicoproteină GPIIb/IIIa, inhibând astfel agregarea plachetară. Datorită legării ireversibile, funcționalitatea trombocitelor expuse este afectată pentru tot restul duratei lor de viață (aproximativ 7-10 zile), iar refacerea funcției trombocitare normale are loc cu o viteză corespunzătoare 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 inhibitate de către alte medicamente, nu toți pacienții vor avea un nivel al inhibării plachetare.

Efecte farmacodinamice

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 a crescut apoi progresiv și a atins 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 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.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea clopidogrelului au fost evaluate în 5 studii dublu-orb, care au inclus peste 88000 de pacienți: studiul CAPRIE, care a comparat clopidogrelul cu AAS și studiile CURE, CLARITY, COMMIT și ACTIVE-A 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 cu 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 incidența unor noi evenimente ischemice (criteriu 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 cel mai pronunțat (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 (nesemnificativ 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 prezinte fie modificări ECG relevante pentru un nou episod ischemic, fie creșteri ale valorilor enzimelor cardiace sau valori ale troponinelor I sau T de cel puțin două ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale. Pacienților li s-a administrat în mod randomizat clopidogrel (doza de încărcare de 300 mg, urmată de 75 mg pe zi, $N=6259$) sau placebo ($N=6303$), ambele administrate în asociere cu 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 receptorilor 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 prezentat unul dintre evenimentele componente ale criteriului 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 la care s-a administrat 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 (*coronary artery bypass graft CABG*)]. Apariția de noi evenimente cardiovasculare (criteriul final principal de evaluare) 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 prezentat una dintre componentele criteriului final compus de evaluare final (deces de cauză 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 la care s-a administrat placebo,

cea 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 principal compus 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 principal compus 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, hipolipemianți, beta-blocanți 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. Pacienților li s-a administrat clopidogrel (doză de încărcare de 300 mg, urmată de 75 mg pe zi, n=1752) sau placebo (n=1739), ambele în asociere cu AAS (150 până la 325 mg ca doză de încărcare, urmată de 75 până la 162 mg pe zi), un medicament fibrinolitik și, după caz, o heparină. Pacienții au fost urmăriți timp de 30 de zile. Criteriul final principal compus 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 efectuat angiografie, criteriul 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 ≥ 65 de ani. În total, 99,7% din pacienți au fost tratați cu fibrinolitice (fibrino-specifice: 68,7% și fibrino-nespecifice 31,1%), 89,5% cu o heparină, 78,7% cu beta blocanți, 54,7% cu inhibitori ai ECA și 63% cu statine.

Cincisprezece procente (15,0%) din pacienții din grupul tratat cu clopidogrel și 21,7% din cei din grupul la care s-a administrat placebo au atins criteriul final principal de evaluare, 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 cele referitoare la vârsta și sexul pacientului, localizarea infarctului și tipul de fibrinolitik 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). Pacienților li s-a administrat clopidogrel (75 mg pe zi, n=22961) sau placebo (n=22891), în asociere cu AAS (162 mg pe zi), timp de 28 de zile sau până la externare. Criteriile finale principale au fost decesul de orice cauză și prima apariție a de evaluare coroborate au fost decesul de orice cauză și prima apariție a unui eveniment de reinfarctizare, accident vascular cerebral sau deces. Populația a inclus 27,8% femei, 58,4% pacienți ≥ 60 de ani (26% ≥ 70 de ani) și 54,5% pacienți tratați cu fibrinolitice.

Clopidogrelul a redus semnificativ riscul relativ de deces de orice cauză cu 7% (p = 0,029) și riscul relativ al asocierii reinfarctării, accidentului vascular cerebral sau decesului 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.

Reducerea în intensitate a tratamentului cu medicamente inhibitoare ale P2Y₁₂ în sindromul coronarian acut (SCA)

Schimbarea tratamentului de la un inhibitor mai puternic al receptorului P2Y₁₂ la clopidogrel în asociere cu acid acetilsalicilic după faza acută din SCA a fost evaluată în două studii randomizate, sponsorizate de investigator (academice) – TOPIC și TROPICAL-ACS – cu date despre evoluția clinică.

Beneficiul clinic dat de inhibitorii mai puternici ai P2Y₁₂, ticagrelor și prasugrel, în studiile pivot efectuate cu acestea, este legat de o scădere semnificativă în recurența evenimentelor ischemice (inclusiv tromboza de stent (TS) acută și subacută, infarctul miocardic (IM) și revascularizarea de urgență). Cu toate că beneficiul pentru ischemie a fost consecvent pe parcursul primului an, a fost observată o scădere mai mare în reparația ischemiei după SCA în timpul primelor zile după inițierea tratamentului. În mod contrar, analize *post-hoc* au demonstrat creșteri semnificative statistic ale riscului de sângerare în cazul inhibitorilor mai puternici ai P2Y₁₂, care au apărut predominant în timpul fazei cu tratament de întreținere, după prima lună de la SCA. TOPIC și TROPICAL-ACS au fost concepute pentru a studia cum s-ar putea diminua evenimentele hemoragice, menținând eficacitatea.

TOPIC (Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome/Momentul inhibiției plachetare după un sindrom coronarian acut)

Acest studiu deschis, randomizat, a inclus pacienți cu SCA care au necesitat intervenție coronariană percutană (ICP). Pacienții tratați cu acid acetilsalicilic și un blocant mai puternic al P2Y₁₂, fără un eveniment advers după o lună de tratament, au fost atribuiți fie schimbării tratamentului cu acid acetilsalicilic în doză fixă plus clopidogrel (terapie antiagregantă plachetară dublă (TAPD) redusă în intensitate), fie continuării schemei de tratament (TAPD nemodificată).

În total, au fost analizați 645 din 646 pacienți cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI) sau cu infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) sau cu angină pectorală instabilă (TAPD redusă în intensitate (n=322); TAPD nemodificată (n=323)). Evaluarea după un an a fost efectuată la 316 pacienți (98,1%) din grupul cu TADP redusă în intensitate și la 318 pacienți (98,5%) din grupul cu TADP nemodificată. Perioada mediană de urmărire pentru ambele grupuri a fost de 359 zile. Caracteristicile coortei din studiu au fost similare în cele 2 grupuri.

Criteriul final principal de evaluare, compus din deces de cauză cardiovasculară, accident vascular cerebral, revascularizare de urgență și sângerare de grad ≥ 2 pe scala BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*) la 1 an după SCA, a fost înregistrat la 43 pacienți (13,4%) din grupul cu TADP redusă în intensitate și la 85 pacienți (26,3%) din grupul cu TADP nemodificată ($p < 0,01$). Această diferență semnificativă statistic a fost determinată, în principal, de mai puține evenimente hemoragice, fără a fi raportată o diferență în ceea ce privește criteriile de evaluare a ischemiei ($p = 0,36$), în timp ce sângerările de grad ≥ 2 pe scala BARC au apărut mai puțin frecvent în grupul cu TADP redusă în intensitate (4,0%), față de 14,9% în grupul cu TADP nemodificată ($p < 0,01$). Evenimentele hemoragice definite ca având orice grad BARC au apărut la 30 pacienți (9,3%) din grupul cu TADP redusă în intensitate și la 76 pacienți (23,5%) din grupul cu TADP nemodificată ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS (Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes/Testarea răspunsului la inhibiția plachetară în cazul tratamentului antiagregant plachetar cronic pentru sindroamele coronariene acute)

Acest studiu deschis, randomizat, a inclus 2610 pacienți cu SCA biomarker pozitiv, după o intervenție coronariană percutană reușită. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie prasugrel 5 mg/zi sau 10 mg/zi (Zilele 0-14) (n=1309), fie prasugrel 5 mg/zi sau 10 mg/zi (Zilele 0-7), înlocuit ulterior, pentru reducerea intensității tratamentului, cu clopidogrel 75 mg/zi (Zilele 8-14) (n=1309) în asociere cu acid acetilsalicilic (< 100 mg/zi). În ziua a 14-a, s-a efectuat testarea funcției plachetare. La pacienții tratați numai cu prasugrel, s-a continuat administrarea de prasugrel timp de 11,5 luni.

Pacienților cărora li s-a redus în intensitate tratamentul li s-a efectuat testarea reactivității crescute plachetare (*high platelet reactivity*-HPR). Dacă HPR a fost ≥ 46 unități, pacienților li s-a crescut înapoi intensitatea tratamentului la prasugrel 5 mg/zi sau 10 mg/zi, timp de 11,5 luni; dacă HPR a fost < 46 unități, s-a continuat administrarea de clopidogrel 75 mg/zi timp de 11,5 luni. Prin urmare, brațul cu tratament ghidat redus în intensitate a avut pacienți tratați fie cu prasugrel (40%), fie cu clopidogrel (60%). Toți pacienții au continuat administrarea de acid acetilsalicilic și au fost urmăriți timp de un an.

A fost întrunit criteriul final principal de evaluare (incidența cumulată a decesului de cauză cardiovasculară, IM, accidentului vascular cerebral și o sângerare de grad ≥ 2 pe scala BARC la 12 luni), ceea ce demonstrează non-inferioritatea. Nouăzeci și cinci de pacienți (7%) din grupul cu tratament ghidat redus în intensitate și 118 pacienți (9%) din grupul de control (p de non-inferioritate=0,0004) au avut un eveniment. Tratamentul ghidat redus în intensitate nu a determinat o creștere a riscului combinat de evenimente ischemice (2,5% în grupul cu tratament redus în intensitate, față de 3,2% în grupul de control; p de non-inferioritate=0,0115), nici creșteri ale sângerărilor de grad ≥ 2 pe scala BARC, criteriul final secundar de evaluare cheie ((5%) în grupul cu tratament redus în intensitate, față de 6% în grupul de control (p=0,23)). Incidența cumulată pentru toate evenimentele hemoragice (clasele BARC de la 1 la 5) a fost de 9% (114 evenimente) în grupul cu tratament ghidat redus în intensitate, față de 11% (137 evenimente) în grupul de control (p=0,14).

Fibrilație atrială

Studiile ACTIVE-W și ACTIVE-A, studii clinice separate în cadrul programului ACTIVE, au inclus pacienți cu fibrilație atrială (FA) care au avut cel puțin un factor de risc pentru accidente vasculare. Pe baza criteriilor de includere, medicii au înrolat pacienți în studiul ACTIVE-W dacă aceștia erau candidați pentru tratamentul cu un antagonist al vitaminei K (AVK) (cum este warfarina). Studiul ACTIVE-A a inclus pacienți care nu puteau fi tratați cu AVK, deoarece ei nu erau eligibili sau nu au dorit să primească acest tratament.

Studiul ACTIVE-W a demonstrat că tratamentul cu un antagonist al vitaminei K a fost mai eficace comparativ cu clopidogrel și AAS.

Studiul ACTIVE-A (N=7554) a fost multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a comparat clopidogrel 75 mg/zi + AAS (N=3772) cu placebo + AAS (N=3782). Doza recomandată de AAS a fost de 75 până la 100 mg/zi. Pacienții au fost tratați timp de până la 5 ani.

Pacienții randomizați în cadrul programului ACTIVE au fost cei care aveau FA documentată, de exemplu fie FA permanentă sau cel puțin 2 episoade de FA intermitentă în ultimele 6 luni, și care au avut cel puțin unul dintre următorii factori de risc: vârsta ≥ 75 ani sau vârsta cuprinsă între 55 și 74 ani și, fie diabet zaharat care necesită tratament medicamentos sau IM în antecedente, documentat, sau boală coronariană documentată; tratați pentru hipertensiune arterială; accident vascular cerebral în antecedente, accident ischemic tranzitoriu (AIT) sau embolie sistemică non-SNC; disfuncție ventriculară stângă cu fracția de ejeție a ventriculului stâng $< 45\%$; sau arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare dovedită. Valoarea medie a scorului CHADS₂ a fost 2,0 (interval 0-6).

Criteriile majore de excludere pentru pacienți au fost ulcer gastro-duodenal documentat în ultimele 6 luni; hemoragie intracraniană în antecedente; trombocitopenie semnificativă (numărul trombocitelor $< 50 \times 10^9/l$); necesitatea tratamentului cu clopidogrel sau anticoagulante orale (ACO); sau intoleranță la oricare dintre cei doi compuși.

Șapte zeci și trei de procente (73%) dintre pacienții înrolați în studiul ACTIVE-A nu au putut fi tratați cu AVK ca urmare a evaluării medicale, incapacității de a urma programul privind monitorizarea INR (international normalised ratio), predispoziției pentru căderi sau traumatism cranian sau riscului specific de sângerare; în cazul a 26% dintre pacienți, decizia medicului a avut la bază refuzul pacientului de a lua AVK.

Populația de pacienți a inclus 41,8% femei. Media de vârstă a fost de 71 ani, 41,6% dintre pacienți având ≥ 75 ani. Un total de 23,0% dintre pacienți au fost tratați cu antiaritmice, 52,1% cu beta-blocante, 54,6% cu inhibitori ai ECA și 25,4% cu statine.

Numărul de pacienți care au atins criteriul final principal (timpul până la prima apariție a accidentului vascular cerebral, IM, emboliei sistemice non-SNC sau decesului de cauză vasculară) a fost de 832 (22,1%) în grupul tratat cu clopidogrel + AAS și 924 (24,4%) în grupul tratat cu placebo + AAS (reducerea riscului relativ de 11,1%; Î 95%: 2,4% - 19,1%; $p=0,013$), a fost în principal datorat unei scăderi semnificative a incidenței accidentelor vasculare cerebrale. Accidentele vasculare cerebrale au survenit la 296 (7,8%) dintre pacienții tratați cu clopidogrel + AAS și 408 (10,8%) dintre pacienții tratați cu placebo + AAS (reducerea riscului relativ 28,4%; Î 95%: 16,8 - 38,3%; $p=0,00001$).

Copii și adolescenți

Într-un studiu cu doze progresiv crescute, efectuat la 86 nou-născuți sau sugari și copii mici cu vârsta până la 24 luni, cu risc de apariție a trombozei (PICOLO), clopidogrelul a fost evaluat pentru doze consecutive de 0,01, 0,1 și 0,2 mg/kg la nou-născuți, sugari și copii mici și 0,15 mg/kg numai la nou-născuți. Doza de 0,2 mg/kg a realizat o inhibiție medie procentuală de 49,3% (inhibarea agregării plachetare induse cu 5 μ moli ADP), care a fost comparabilă cu cea realizată la adulți tratați cu 75 mg Grepid pe zi.

Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, pe grupuri paralele (CLARINET), 906 copii (nou-născuți, sugari și copii mici) cu o boală cardiacă congenitală cianogenă, tratată paliativ prin șunt arterial sistemic-pulmonar, au fost randomizați pentru a fi tratați cu clopidogrel 0,2 mg/kg ($n=467$) sau cu placebo ($n=439$) în asociere cu tratamentul de fond, până la momentul celei de a doua etape chirurgicale. Durata medie între realizarea șuntului paliativ și prima administrare a medicamentului de studiat a fost de 20 de zile. Aproximativ 88% dintre pacienți au fost tratați concomitent cu AAS (doze cuprinse între 1 și 23 mg/kg și zi). Nu a existat o diferență semnificativă între grupuri privind criteriul final principal care combină decesul, tromboza șuntului sau intervenția la nivel cardiac, înaintea vârstei de 120 de zile, după un eveniment considerat de natură trombotică (89 [19,1%] pentru grupul la care s-a administrat clopidogrel și 90 [20,5%] pentru grupul la care s-a administrat placebo) (vezi pct. 4.2). Sângerarea a fost reacția adversă cea mai frecvent raportată, atât în grupul la care s-a administrat clopidogrel, cât și în grupul la care s-a administrat placebo; totuși, nu a existat o diferență semnificativă între grupuri privind frecvența de apariție a sângerării. În cadrul urmăririi pe termen lung din punct de vedere al siguranței în acest studiu, 26 pacienți care mai aveau șuntul prezent la vârsta de un an au fost tratați cu clopidogrel până la vârsta de 18 luni. În timpul acestei urmăriri pe termen lung, nu au apărut elemente îngrijorătoare noi privind siguranța.

Studiile CLARINET și PICOLO au fost efectuate utilizând o soluție constituită de clopidogrel. În cadrul unui studiu de biodisponibilitate relativă efectuat la adulți, soluția constituită de clopidogrel a demonstrat un grad similar și o rată ușor crescută de absorbție a principalului metabolit (inactiv) circulant, comparativ cu comprimatul autorizat.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Clopidogrelul este absorbit rapid după administrarea orală repetată a dozei de 75 mg pe zi. Media concentrațiilor plasmatiche maxime ale clopidogrelului nemodificat (aproximativ 2,2-2,5 ng/ml după o doză unică de 75 mg administrată pe cale orală) a fost atinsă 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 plasmatiche 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 metabolizat în proporție mare la nivelul ficatului. *In vitro* și *in vivo*, clopidogrelul este metabolizat în funcție de două căi metabolice principale: una mediată de către esteraze și care duce la hidroliza în derivatul inactiv al acidului carboxilic (85% dintre metaboliții circulanți), iar cealaltă mediată de enzimele citocromului P450. Clopidogrelul este mai întâi metabolizat la produsul intermediar 2-oxo-clopidogrel. Ulterior, metabolizarea produsului intermediar 2-oxo-clopidogrel duce la formarea metabolitului activ, un derivat tiolic al clopidogrelului. Metabolitul activ se formează, în principal, pe calea CYP2C19, cu contribuția altor câtorva enzime CYP, inclusiv CYP1A2, CYP2B6 și CYP3A4. Metabolitul tiolic activ care a fost izolat *in vitro*, se leagă rapid și ireversibil de receptorii plachetari, inhibând astfel agregarea plachetară.

C_{max} a metabolitului activ este de două ori mai mare după o doză unică de încărcare de 300 mg clopidogrel față de cea atinsă după patru zile cu doză de întreținere de 75 mg. C_{max} este atinsă după aproximativ 30 până la 60 minute după administrare.

Eliminare

La om, după administrarea orală a unei doze de clopidogrel marcat cu ^{14}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 doze unice 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 administrarea de doze repetate.

Farmacogenetică

CYP2C19 este implicat în formarea atât a metabolitului activ, cât și a metabolitului 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 extensive, în timp ce alelele CYP2C19*2 și CYP2C19*3 sunt nefuncționale. Alelele CYP2C19*2 și CYP2C19*3 reprezintă majoritatea alelelor cu funcție redusă la metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă caucazieni (85%) și (99%). Celelalte alele asociate cu metabolizare absentă sau redusă sunt mai puțin frecvente și includ CYP2C19*4, *5, *6, *7 și *8. Un pacient cu status de metabolizator cu activitate enzimatică lentă va avea două alele cu funcție pierdută așa cum se definește mai sus. Frecvențele publicate pentru genotipurile metabolizatorilor cu activitate enzimatică lentă pe calea CYP2C19 sunt de aproximativ 2% pentru caucazieni, 4% pentru populația de culoare și 14% pentru chinezi. Sunt disponibile teste pentru a identifica genotipul CYP2C19 al pacientului.

Un studiu clinic încrucișat care a inclus 40 subiecți sănătoși, 10 din fiecare dintre cele patru grupuri de metabolizatori CYP2C19 (cu activitate enzimatică ultrarapidă, extensivă, intermediară și lentă), a evaluat răspunsurile farmacocinetice și antiplachetare, utilizând o doză de 300 mg urmată de o doză de 75 mg/zi și o doză de 600 mg urmată de o doză de 150 mg/zi, fiecare timp de 5 zile (starea de echilibru). Nu au fost observate diferențe substanțiale între metabolizatorii cu activitate enzimatică ultrarapidă, extensivă și intermediară în ceea ce privește expunerea la metabolitul activ și inhibiția medie a agregării plachetare (IAP). La metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă, expunerea la metabolitul activ a scăzut cu 63—71% comparativ cu metabolizatorii cu activitate enzimatică. După regimul de doze 300 mg/75 mg, răspunsurile antiplachetare s-au diminuat la metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă în medie cu 24% (24 ore) și 37% (ziua 5) din valoarea IAP (5 μM ADP) comparativ cu o reducere de 39% (24 ore) și 58% (ziua 5) la metabolizatorii cu activitate enzimatică extensivă și comparativ cu o reducere de 37% (24 ore) și 60% (ziua 5) la metabolizatorii cu activitate enzimatică intermediară. Atunci când metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă au fost tratați cu regimul de doze 600 mg/150 mg, expunerea la metabolitul activ a fost mai mare față de regimul de doze 300 mg/75 mg. În plus, IAP a fost de 32% (24 ore) și 61% (ziua 5), care a fost mai mare față de metabolizatorii cu activitate lentă la care s-a administrat regimul de doze 300 mg/75 mg și au fost similare cu celelalte grupuri de metabolizatori CYP2C19 la care s-a administrat regimul de doze

300 mg/75 mg. În cadrul studiilor care au vizat un efect clinic nu a fost stabilit un regim adecvat de doze pentru acest grup de pacienți.

În concordanță cu rezultatele de mai sus, într-o meta-analiză incluzând 6 studii efectuate la 335 subiecți tratați cu clopidogrel la starea de echilibru, s-a arătat că expunerea la metabolitul activ a scăzut cu 28% pentru metabolizatorii cu activitate enzimatică intermediară și 72% pentru metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă, în timp ce inhibarea agregării plachetare (5 μM ADP) a scăzut cu 5,9% și, respectiv, cu 21,4% atunci când a fost comparată cu metabolizatorii cu activitate enzimatică extensivă.

Influența genotipului CYP2C19 asupra evoluției clinice la pacienții tratați cu clopidogrel nu a fost evaluată în studii clinice prospective, randomizate, controlate. Cu toate acestea, au existat o serie de analize retrospective pentru a evalua acest efect la pacienții tratați cu clopidogrel pentru care există rezultate ale genotipării: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) și ACTIVE-A (n=601), precum și o serie de studii de cohortă publicate.

În studiul clinic TRITON-TIMI 38 și 3 studii de cohortă (Collet, Sibbing, Giusti), grupul combinat de pacienți cu status fie de metabolizator cu activitate enzimatică intermediară, fie de metabolizator cu activitate enzimatică lentă a avut o rată mai mare a evenimentelor cardiovasculare (deces, infarct miocardic și accident vascular cerebral) sau a trombozei de stent comparativ cu metabolizatorii cu activitate enzimatică completă extensivă.

În studiul clinic CHARISMA și unul dintre studiile clinice de cohortă (Simon), a fost observată o rată crescută a evenimentelor numai la metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă când s-a comparat cu metabolizatorii cu activitate enzimatică completă extensivă.

În studiile clinice CURE, CLARITY, ACTIVE-A și unul dintre studiile clinice de cohortă (Trenk), nu a fost observată o rată crescută a evenimentelor în funcție de statusul metabolizatorului.

Niciuna dintre aceste analize nu a avut dimensiunile adecvate pentru a identifica diferențe privind efectul la metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă.

Grupe speciale de pacienți

Farmacocinetica metabolitului activ al clopidogrelului nu este cunoscută la aceste grupe 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 inhibarea agregării plachetare ADP-induse a fost mai mică (25%) decât cel observat la subiecții sănătoși, prelungirea timpului de sângerare a fost similară celei înregistrate la subiecții sănătoși cărora li s-a administrat o doză de 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 prelungirii timpului de sângerare a fost, de asemenea, similară în cele două grupuri.

Rasă

Prevalența alelelor CYP2C19 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 considerate efect clinic.

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 cărora li s-a administrat doza terapeutică de 75 mg/zi și au fost consecința efectului asupra enzimelor hepatice implicate în metabolizare. La subiecții umani cărora li s-a administrat clopidogrel în doza terapeutică nu a fost observat niciun efect asupra enzimelor hepatice implicate în metabolizare.

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 căruia i se administrează 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

Celuloză microcristalină

Hidroxipropilceluloză (E463)

Manitol (E421)

Crospovidonă (tip A)

Acid citric monohidrat

Macrogol 6000

Acid stearic

Talc

Film

Hipromeloză (E464)

Oxid roșu de fier (E172)

Lactoză monohidrat

Triacetină (E1518)

Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

În blistere din PVC/PE/PVDC/Aluminiu, a se păstra la temperaturi sub 25C.

În blistere din aluminiu/aluminiu, acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din folie de aluminiu/PVC-PE-PVDC albă sau din folie de aluminiu/PA-ALL-PVC.
Cutii cu 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 sau 100 de comprimate filmate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu există cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pharmathen S.A.,
6 Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Grecia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/535/001	14	comprimate filmate	blistere (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/002	28	comprimate filmate	blistere (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/003	30	comprimate filmate	blistere (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/004	50	comprimate filmate	blistere (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/005	84	comprimate filmate	blistere (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/006	90	comprimate filmate	blistere (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/007	100	comprimate filmate	blistere (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/008	14	comprimate filmate	blistere (alu/alu)
EU/1/09/535/009	28	comprimate filmate	blistere (alu/alu)
EU/1/09/535/010	30	comprimate filmate	blistere (alu/alu)
EU/1/09/535/011	50	comprimate filmate	blistere (alu/alu)
EU/1/09/535/012	84	comprimate filmate	blistere (alu/alu)
EU/1/09/535/013	90	comprimate filmate	blistere (alu/alu)
EU/1/09/535/014	100	comprimate filmate	blistere (alu/alu)
EU/1/09/535/015	10	comprimate filmate	blistere (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/016	28	comprimate filmate	blistere (PVC/PE/PVDC/alu), zilele săptămânii

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 Iulie 2009

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 11 Aprilie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{ZZ luna AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Grecia

Pharmathen International S.A
Industrial Park Sapes,
Rodopi Prefecture, Block No 5,
Rodopi 69300,
Grecia

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
5260 Odense S,
Danemarca

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton cu blistere cu 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 sau 100 de comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Grepid 75 mg comprimate filmate
clopidogrel

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea: lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Cale orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna 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 la temperaturi sub 25C. (pentru blisterele din PVC/PE/PVDC/Aluminiu)
Sau Nu necesită condiții speciale de păstrare. (pentru blisterele din aluminiu/aluminiu)

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

Pharmathen S.A.,
6 Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Grecia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/535/001-16

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Grepid 75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}
SN: {număr}
NN: {număr}

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIA TERMOSUDATĂ

BLISTER/ 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 sau 100 de comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Grepid 75 mg comprimate filmate
clopidogrel

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pharmathen S.A.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Zilele săptămânii

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Grepid 75 mg comprimate filmate clopidogrel

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- 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 numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, inclusiv orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Grepid și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Grepid
3. Cum să luați Grepid
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Grepid
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Grepid și pentru ce se utilizează

Grepid conține clopidogrel și aparține unei clase de medicamente numite antiagregante plachetare. Trombocitele (plachetele sanguine) sunt elemente circulante foarte mici din sânge, 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).

Grepid este utilizat de către adulți 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 Grepid 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 arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare 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 de sânge 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).
- dumneavoastră aveți bătăi neregulate ale inimii, o afecțiune numită „fibrilație atrială” și nu puteți lua medicamente cunoscute sub denumirea de „anticoagulante orale” (antagoniști ai vitaminei K), care previn formarea unor noi cheaguri de sânge și previn creșterea cheagurilor de sânge existente. Trebuie să fiți deja informat că „anticoagulantele orale” sunt mult mai eficiente pentru această afecțiune față de acidul acetilsalicilic sau față de utilizarea Grepid în asociere cu acid acetilsalicilic. Medicul dumneavoastră v-a prescris Grepid plus acid acetilsalicilic dacă nu puteți lua „anticoagulante orale” și nu prezentați un risc de sângerare majoră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Grepid

Nu luați Grepid

- Dacă sunteți alergic la clopidogrel sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- Dacă aveți o afecțiune care în prezent produce sângerare, cum este ulcerul gastric, sau o sângerare la nivelul creierului;
- Dacă aveți 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 Grepid

Atenționări și precauții

Înainte să luați Grepid, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă vă aflați în oricare dintre următoarele situații:

- dacă aveți un 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 avut recent un traumatism grav
 - vi s-a efectuat recent o intervenție chirurgicală (inclusiv stomatologică)
 - vi se va efectua o intervenție chirurgicală (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 a ficatului sau a rinichilor.
- dacă ați făcut alergie sau ați avut o reacție la orice medicament utilizat pentru a trata boala dumneavoastră
- dacă sunteți alergic la alte tienopiridine (cum sunt prasugrel, ticlopidina)

În timp ce urmați tratament cu Grepid:

- Trebuie să-l informați pe medicul dumneavoastră dacă urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală (inclusiv stomatologică).
- De asemenea, trebuie să-l informați imediat pe medicul dumneavoastră dacă aveți o afecțiune (cunoscută, de asemenea, ca purpură trombotică trombocitopenică sau PTT) care include febră și vânătăi sub piele, care 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 pct. 4 „Reacții 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 pct. 4 „Reacții adverse posibile”).
- Medicul dumneavoastră poate recomanda efectuarea de analize de sânge.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament la copii, deoarece nu are acțiune terapeutică.

Grepid împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Anumite alte medicamente pot influența efectele Grepid sau invers.

Trebuie să spuneți cu precizie medicului dumneavoastră dacă utilizați

- medicamente care vă pot crește riscul de sângerare, cum sunt:
 - o anticoagulante orale, medicamente utilizate pentru a reduce coagularea sângelui,
 - o un medicamente antiinflamatoare nesteroidian, utilizate de obicei pentru a trata afecțiuni dureroase și/sau inflamatorii ale mușchilor sau articulațiilor .
 - o heparină sau orice alt medicament injectabil utilizat pentru a reduce coagularea sângelui,
 - o ticlopidină sau un alt medicament antiagregant plachetar,
 - o un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (inclusiv, dar fără a se limita la, fluoxetină sau fluvoxamină), medicamente utilizate de obicei pentru a trata depresia,
- omeprazol sau esomeprazol medicamente utilizate pentru a trata jena gastrică,
- fluconazol sau, voriconazol, medicamente utilizate pentru a trata infecții fungice,
- efavirenz, un medicament utilizat pentru tratarea infecțiilor cu HIV (virusul imunodeficienței umane),
- carbamazepină, un medicament utilizat pentru a trata anumite forme de epilepsie,
- moclobemidă, medicament utilizat pentru a trata depresia,
- repaglinidă, medicament utilizat pentru a trata diabetul zaharat,
- paclitaxel, medicament utilizat pentru a trata cancerul.

Dacă ați avut o durere toracică severă (angină pectorală instabilă sau criză de inimă), Grepid 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 acidul 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.

Sarcina și alăptarea

Este preferabil să nu luați acest medicament în cursul sarcinii.

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

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu acest medicament.

Dacă alăptați sau plănuiți să alăptați, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Grepid să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Grepid conține lactoză.

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide (de exemplu lactoză), vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Grepid

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul . Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată, inclusiv la pacienții cu o afecțiune numită „fibrilație atrială” (bătăi neregulate ale inimii), este de un comprimat de Grepid a 75 mg pe zi, administrat pe cale orală, cu sau fără alimente și la aceeași oră în fiecare zi.

Dacă ați avut o durere toracică severă (angină pectorală instabilă sau criză de inimă), medicul dumneavoastră vă poate prescrie 300 mg de Grepid (4 comprimate a 75 mg) o dată, la începutul tratamentului.

Doza recomandată este de un comprimat de 75 mg pe zi, așa cum este descris mai sus.

Trebuie să luați Grepid atât timp cât v-a recomandat medicul dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Grepid decât trebuie

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

Dacă uitați să luați Grepid

Dacă uitați să luați o doză de Grepid, dar vă amintiți în mai puțin de 12 ore, luați imediat comprimatul dumneavoastră. Apoi luați următorul comprimat la ora obișnuită.

Dacă văamintiți după mai mult de 12 ore, atunci luați numai doza următoare, la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă încetați să luați Grepid

Nu întrerupeți tratamentul, cu excepția cazului în care medicul vă spune să procedați astfel.

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de întreruperea tratamentului.

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

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament 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 din sânge, care apare în cazuri rare.
- semne de tulburări ale ficatului, cum sunt îngălbenirea pielii și/sau a albului ochilor (icter), asociată sau nu cu sângerare, care poate să apară sub piele sub forma unor pete roșii punctiforme, și/sau confuzie (vezi pct. 2 „Atenționări și precauții”).
- umflarea mucoasei bucale sau manifestări la nivelul pielii, cum sunt erupții trecătoare și mâncărime, vezicule pe piele. Acestea pot fi semnele unei reacții alergice.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate pentru Grepid sunt sângerările. Sângerările pot să apară sub formă de hemoragie gastrică sau intestinală, vânătăi, hematoame (sângerare sau vânătăie neobișnuite, sub piele), sângerare din nas, prezența de sânge în urină. De asemenea, în tr-un număr mic de cazuri, au fost raportate, sângerări la nivelul ochilor, în interiorul capului, plămânilor sau articulațiilor.

Dacă aveți sângerări prelungite în timp ce luați Grepid

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 „Atenționări și precauții”).

Alte reacții adverse includ:

Reacții adverse frecvente (pot apărea la 1 din 10 persoane):

Diaree, dureri abdominale, indigestie sau arsuri în capul pieptului.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot apărea la 1 din 100 de persoane):

Durere de cap, ulcer gastric, vărsături, greață, constipație, gaze în exces în stomac sau intestine, erupții trecătoare pe piele, mâncărime; amețeli, senzație de furnicături și amorțeli.

Reacții adverse rare (pot apărea la 1 din 1000 de persoane):

Vertij, mărirea sânilor la bărbați.

Reacții adverse foarte rare (pot apărea la 1 din 10000 de persoane):

Icter; durere abdominală severă asociată sau nu cu durere de spate; febră; dificultăți la respirație, uneori asociate cu tuse; reacții alergice generalizate (de exemplu senzație generală de căldură și disconfort apărut brusc, până la leșin); umflarea mucoasei bucale; vezicule pe piele; alergii pe piele; leziuni ale mucoasei bucale (stomatită); scăderea tensiunii arteriale; confuzie; halucinații; dureri articulare; dureri musculare; modificări ale gustului alimentelor sau pierdere a simțului gustativ.

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

Reacții de hipersensibilitate (alergice) însoțite de dureri toracice sau abdominale, simptome persistente ale scăderii valorilor zahărului din sânge.

În plus, medicul dumneavoastră poate identifica modificări ale analizelor dumneavoastră de sânge și urină.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă <medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Grepid

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după „EXP”.

Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se vedea condițiile de păstrare menționate pe cutie.

A se păstra la temperaturi sub 25C, dacă Grepid este furnizat în blistere din PVC/PE/PVDC/Aluminiu.

Dacă Grepid este furnizat în blistere din aluminiu/aluminiu, nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați semne vizibile de deteriorare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Grepid

- Substanța activă este clopidogrelul. Fiecare comprimat filmat conține clopidogrel 75 mg (sub formă de besilat).
- Celelalte componente sunt (vezi pct. 2 „Grepid conține lactoză”):
Nucleu: celuloză microcristalină, hidroxipropilceluloză (E463), manitol (E421), crospovidonă (tip A), acid citric monohidrat, macrogol 6000, acid stearic, talc

Film: hipromeloză (E464), oxid roșu de fier (E172), lactoză monohidrat, triacetin (E1518), dioxid de titan (E171)

Cum arată Grepid și conținutul ambalajului

Comprimetele filmate de Grepid sunt rotunde, biconvexe, de culoare roz.

Comprimetele sunt disponibile în blistere din PVC-PE-PVDC/Alu sau blistere din PA-ALL-PVC/Alu ambalate în cutii de carton care conțin 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 sau 100 de comprimate filmate.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul:

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Pharmathen S.A.,
6 Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Grecia

Fabricantul

Pharmathen S.A.,
6 Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Grecia

sau

Pharmathen International S.A
Industrial Park Sapes,
Rodopi Prefecture, Block No 5,
Rodopi 69300,
Grecia

sau

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
5260 Odense S,
Danemarca

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

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

България

Pharmathen S.A.
Тел.: +30 210 66 04 300

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Česká republika

Pharmathen S.A.
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Magyarország

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Danmark

Orifarm Generics A/S
Tlf: +45 63 95 27 00

Malta

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Deutschland

Glenmark Arzneimittel GmbH
Tel: +49 8142 44392 0

Nederland

Glenmark Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 (0)20 561 6127

Eesti (Estonia)
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Norge
Orifarm Generics AS
Tlf: + 47 21 69 69 10

Ελλάδα
INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

Österreich
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

España
Pharmathen S.A.
Tel: + +30 210 66 04 300

Polska
Symphar Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 822 93 06

France
Pharmathen S.A.
Tél: +30 210 66 04 300

Portugal
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Hrvatska
Pharmathen S.A.
Tel: + +30 210 66 04 300

România
Neola Pharma SRL
Tel: +40-(0)21-233 17 81

Ireland
Pinewood Healthcare
Tel: + 353 52 6186000

Slovenija
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ísland
Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Slovenská republika
Valeant Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 6920 3921

Italia
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Suomi/Finland
Pharmathen S.A.
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Κύπρος
The Star Medicines Importers Co. Ltd
Τηλ: +357 25371056

Sverige
Orifarm Generics AB
Tel: +46 40 680 02 60

Latvija
SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

United Kingdom
Kent Pharmaceuticals Ltd
Tel: +44 (0)1233 506500

Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul web al Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.