Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Iscover, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMEA/H/C/000175/N/0155).

Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/iscover>

**ANEXA I**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Iscover 75 mg comprimate filmate

Iscover 300 mg comprimate filmate

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Iscover 75 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conţine clopidogrel 75 mg (sub formă de hidrogensulfat).

*Excipienţi cu efect cunoscut:*

Fiecare comprimat filmat conţine lactoză 3 mg şi ulei de ricin hidrogenat 3,3 mg.

Iscover 300 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conţine clopidogrel 300 mg (sub formă de hidrogensulfat).

*Excipienţi cu efect cunoscut:*

Fiecare comprimat filmat conţine lactoză 12 mg şi ulei de ricin hidrogenat 13,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat

Iscover 75 mg comprimate filmate

Roz, rotund, biconvex, inscripţionat cu «75» pe o faţă şi «1171» pe cealaltă faţă.

Iscover 300 mg comprimate filmate

Roz, oblong, inscripţionat cu «300» pe o faţă şi «1332» pe cealaltă faţă.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

*Prevenirea secundară a accidentelor aterotrombotice*

Clopidogrelul este indicat la:

* Pacienţi adulţi 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.
* Pacienţi adulţi cu sindrom coronarian acut:
	+ Sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q), inclusiv pacienţi supuşi implantării de stent după intervenţie coronariană percutanată, în asociere cu acid acetilsalicilic (AAS).
	+ Infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST, în asociere cu AAS la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale coronariene percutane (inclusiv pacienții supuși implantării de stent) sau, la pacienţii trataţi medical, eligibili pentru tratamentul trombolitic/fibrinolitic.

*La pacienți cu accident vascular cerebral ischemic tranzitor (AIT) cu risc moderat până la crescut sau cu accident vascular cerebral ischemic (AVC ischemic) minor*

Clopidogrelul este indicat în asociere cu AAS la:

* Pacienți adulți cu AIT cu risc moderat până la crescut (scor ABCD2[[1]](#footnote-1) ≥4) sau cu AVC ischemic minor (NIHSS[[2]](#footnote-2) ≤3), în decurs de 24 ore fie de la evenimentul de AIT, fie de la evenimentul de AVC ischemic.

*Prevenirea accidentelor aterotrombotice şi tromboembolice în fibrilaţia atrială*

La pacienţii adulţi cu fibrilaţie atrială, care au cel puţin un factor de risc pentru accidente vasculare, care nu pot fi trataţi cu un antagonist al vitaminei K (AVK) şi care au risc scăzut de sângerare, clopidogrelul este indicat în asociere cu AAS pentru prevenirea accidentelor aterotrombotice şi tromboembolice, inclusiv accident vascular cerebral.

Pentru informaţii suplimentare, vă rugăm să citiţi pct. 5.1.

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Doze

* Adulţi şi vârstnici

Iscover 75 mg comprimate filmate

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

Iscover 300 mg comprimate filmate

Acest comprimat de clopidogrel 300 mg este destinat utilizării ca doză de încărcare.

La pacienţii cu sindrom coronarian acut:

* + Sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q): tratamentul cu clopidogrel trebuie iniţiat cu o doză de încărcare unică, de 300 mg sau 600 mg. La pacienții cu vârsta sub 75 ani, atunci când se intenționează efectuarea intervenției coronariane percutanate, poate fi avută în vedere o doză de încărcare de 600 mg (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu clopidogrel trebuie 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 depăşească 100 mg. Durata optimă a tratamentului nu a fost stabilită cu exactitate. Datele din studiile clinice susţin 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:
	+ La pacienții tratați medical, eligibili pentru tratament trombolitic/fibrinolitic 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 şi cu sau fără trombolitice. La pacienţii cu vârsta peste 75 de ani trataţi medical, tratamentul cu clopidogrel trebuie iniţiat fără doză de încărcare. Tratamentul asociat trebuie început cât de curând posibil după debutul simptomelor şi continuat pentru cel puţin patru săptămâni. Beneficiul asocierii clopidogrelului cu AAS mai mult de patru săptămâni nu a fost studiat în acest context (vezi pct. 5.1).
* Atunci când se intenționează efectuarea intervenției coronariene percutane (ICP):
	+ Tratamentul cu clopidogrel trebuie inițiat la o doză de încărcare de 600 mg la pacienții supuși unei ICP primare și la pacienții care sunt supuși unei ICP la mai mult de 24 de ore de la administrarea tratamentului fibrinolitic. La pacienții cu vârsta ≥ 75 ani doza de încărcare de 600 mg trebuie administrată cu precauție (vezi pct. 4.4).
	+ Doza de încărcare de 300 mg de clopidogrel trebuie administrată la pacienții supuși unei ICP în termen de 24 de ore de la administrarea tratamentului fibrinolitic.

Tratamentul cu clopidogrel trebuie continuat cu o doză de 75 mg o dată pe zi, în asociere cu AAS 75 mg – 100 mg pe zi. Terapia combinată trebuie începută cât mai curând posibil după debutul simptomelor și continuată până la 12 luni (vezi pct. 5.1).

Pacienţi adulţi cu AIT cu risc moderat până la crescut sau cu AVC ischemic minor:

La pacienţii adulţi cu AIT cu risc moderat până la crescut (scor ABCD2 ≥4) sau cu AVC ischemic minor (NIHSS ≤3), trebuie administrată o doză de încărcare de 300 mg clopidogrel, urmată de o doză de 75 mg clopidogrel administrată o dată pe zi, şi AAS (75 mg – 100 mg o dată pe zi). Tratamentul cu clopidogrel şi AAS trebuie iniţiat în decurs de 24 ore de la eveniment şi continuat timp de 21 zile, urmat de monoterapie antiagregantă plachetară.

La pacienţii cu fibrilaţie atrială, clopidogrelul trebuie administrat în doză zilnică unică de 75 mg. Tratamentul cu AAS (75 ‑ 100 mg pe zi) trebuie început şi continuat în asociere cu clopidogrel (vezi pct. 5.1)

Dacă este omisă o doză:

* În termen de mai puţin de 12 ore după ora stabilită: pacienţii trebuie să ia doza imediat şi apoi să ia următoarea doză la ora stabilită.
* Pentru mai mult de 12 ore: pacienţii trebuie să ia doza următoare la ora stabilită, iar doza nu trebuie dublată.

Grupe speciale de pacienți

* Pacienți vârstnici

Sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q) :

* Poate fi luată în considerare o doză de încărcare de 600 mg la pacienții cu vârsta <75 ani atunci când se intenționează efectuarea intervenției coronariene percutane (vezi pct. 4.4).

 Infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST:

* Pentru pacienții tratați medical, eligibili pentru tratament trombolitic/fibrinolitic: la pacienții cu vârsta peste 75 ani, tratamentul cu clopidogrel trebuie inițiat fără o doză de încărcare.

Pentru pacienții care sunt supuși unei ICP primare și la pacienții care sunt supuși unei ICP la mai mult de 24 de ore de la administrarea tratamentului fibrinolitic:

* La pacienții cu vârsta ≥ 75 ani, doza de încărcare de 600 mg trebuie administrată cu precauție (vezi pct. 4.4).
* Copii şi adolescenţi

Clopidogrelul nu trebuie utilizat la copii, din motive legate de probleme referitoare la eficacitate (vezi pct. 5.1).

* + - Insuficienţă renală

Experienţa terapeutică la pacienţii cu insuficienţă renală este limitată (vezi pct. 4.4).

* Insuficienţă hepatică

Experienţa terapeutică la pacienţii cu insuficienţă 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 Contraindicaţii**

* Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 2 sau la pct. 6.1.
* Insuficienţă hepatică severă.
* Leziune hemoragică evolutivă, cum sunt ulcerul gastro-duodenal sau hemoragia intracraniană.

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

*Tulburări hemoragice şi hematologice*

Din cauza riscului de sângerare şi de reacţii adverse hematologice, trebuie luată în considerare efectuarea promptă a hemogramei şi/sau a altor teste adecvate, ori de câte ori apar simptome clinice care sugerează apariţia sângerării în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8). Asemenea celorlalte antiagregante plachetare, clopidogrelul trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii care pot prezenta un risc crescut de sângerare în caz de traumatism, intervenţii chirurgicale sau în cadrul altor condiţii patologice şi la pacienţii trataţi 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 inductori puternici ai CYP2C19, sau cu alte medicamente asociate cu risc de sângerare cum este pentoxifilina (vezi pct. 4.5). Din cauza riscului crescut de hemoragie, tripla terapie antiplachetară (clopidogrel + AAS + dipiridamol) pentru prevenția secundară a accidentului vascular cerebral nu este recomandată la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic non-cardioembolic acut sau AIT (vezi pct. 4.5 și pct. 4.8). Pacienţii trebuie urmăriţi atent pentru orice semne de sângerare, inclusiv hemoragii oculte, în special în primele săptămâni de tratament şi/sau după proceduri cardiologice invazive sau intervenţii chirurgicale. Administrarea concomitentă de clopidogrel şi anticoagulante orale nu este recomandată, deoarece această asociere poate creşte intensitatea sângerărilor (vezi pct. 4.5).

Dacă pacientul urmează să fie supus unei intervenţii chirurgicale programate, iar efectul antiagregant plachetar este temporar nedorit, tratamentul cu clopidogrel trebuie întrerupt cu 7 zile înainte de intervenţie. Pacienţii trebuie să informeze medicii şi stomatologii că urmează tratament cu clopidogrel, înaintea programării oricărei intervenţii chirurgicale şi înainte de a lua orice medicament nou. Clopidogrelul prelungeşte timpul de sângerare şi trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu leziuni susceptibile de a sângera (în special gastro-intestinale şi intraoculare).

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

Administrarea dozei de încărcare cu clopidogrel 600 mg nu este recomandată la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST și cu vârsta ≥75 ani, din cauza unui risc crescut de sângerare la această grupă de pacienți.

Din cauza datelor clinice limitate la pacienții cu vârsta ≥75 ani cu ICP STEMI și a riscului crescut de sângerare, utilizarea dozei de încărcare de 600 mg de clopidogrel trebuie luată în considerare numai după o evaluare individuală a riscului de sângerare al pacientului de către medic.

*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 şi anemie hemolitică microangiopatică, asociate cu tulburări neurologice, afectarea funcţiei renale sau febră. PTT este o afecţiune cu evoluţie potenţial 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 parţial activată (aPTT), asociată sau nu cu sângerare, trebuie luată în considerare hemofilia dobândită. Pacienţii cu un diagnostic confirmat de hemofilie dobândită trebuie luaţi în evidenţă şi trataţi de către specialişti, iar administrarea clopidogrelului trebuie întreruptă.

*Accident vascular cerebral ischemic recent*

* *Inițierea tratamentului*
	+ La pacienții cu AVC ischemic minor sau cu AIT cu risc moderat până la crescut acute, dubla terapie antiagregantă plachetară (clopidogrel și AAS) trebuie inițiată nu mai târziu de 24 ore de la debutul evenimentului.
	+ Nu sunt disponibile date cu privire la beneficiul-riscul terapiei antiagregante plachetare duble de scurtă durată la pacienții cu AVC ischemic minor sau cu AIT cu risc moderat până la crescut acute, cu antecedente de hemoragie intracraniană (netraumatică).
	+ La pacienții cu AVC ischemic alt grad decât minor, monoterapia cu clopidogrel trebuie inițiată numai după primele 7 zile de la eveniment.
* *Pacienți cu AVC ischemic alt grad decât minor (NIHSS >4)*

Având în vedere absența datelor, nu se recomandă administrarea terapiei antiagregante plachetare duble (vezi pct. 4.1).

* *AVC ischemic minor sau AIT cu risc moderat până la crescut recente la pacienții pentru care este indicată sau planificată intervenția*

Nu sunt disponibile date care să susțină utilizarea dublei terapii antiagregante plachetare la pacienții pentru care este indicat tratamentul prin endarterectomie carotidiană sau trombectomie intravasculară sau la pacienții pentru care este planificată tromboliza sau terapia anticoagulantă. În aceste situații, nu se recomandă terapia antiagregantă plachetară dublă.

*Citocromul P450 2C19 (CYP2C19)*

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

Deoarece clopidogrelul este metabolizat parţial pe calea CYP2C19 în metabolitul său activ, este de aşteptat ca utilizarea medicamentelor care inhibă activitatea acestei enzime să determine concentraţii scăzute de metabolit activ al clopidogrelului. Relevanţa clinică a acestei interacţiuni nu este clară. Ca măsură de precauţie, trebuie descurajată utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderaţi ai CYP2C19 (vezi pct. 4.5 pentru lista inhibitorilor CYP2C19; vezi, de asemenea, pct. 5.2).

Este de aşteptat ca administrarea de medicamente cu efect inductor asupra activității CYP2C19 să determine creșterea concentrațiilor metabolitului activ al clopidogrelului și poate amplifica riscul de sângerare. Ca măsură de precauție, trebuie descurajată administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP2C19 (vezi pct. 4.5).

*Substraturi ale CYP2C8*

Este necesară prudenţă la pacienţii trataţi concomitent cu clopidogrel şi medicamente care sunt substraturi ale CYP2C8 (vezi pct. 4.5).

*Reacţii încrucişate între tienopiridine*

Pacienţii trebuie evaluaţi pentru antecedente personale de hipersensibilitate la tienopiridine (cum sunt clopidogrelul, ticlopidina, prasugrelul), deoarece au fost raportate reacţii încrucişate între tienopiridine (vezi pct. 4.8). Tienopiridinele pot provoca reacţii alergice uşoare până la severe, cum sunt erupţiile cutanate tranzitorii, angioedemul sau reacţii încrucişate hematologice, cum sunt trombocitopenia şi neutropenia. Pacienţii care au dezvoltat anterior o reacţie alergică şi/sau o reacţie hematologică la o tienopiridină, pot prezenta un risc crescut de a dezvolta aceeaşi reacţie sau o reacţie diferită la o altă tienopiridină. Se recomandă supravegherea pacienţilor cu alergie cunoscută la tienopiridine, pentru apariţia semnelor de hipersensibilitate.

*Insuficienţă renală*

Experienţa terapeutică privind utilizarea clopidogrelului la pacienţii cu insuficienţă renală este limitată. De aceea, clopidogrelul trebuie utilizat cu prudenţă la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.2).

*Insuficienţă hepatică*

Experienţa terapeutică la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată, care pot avea diateză hemoragică, este limitată. De aceea, clopidogrelul trebuie utilizat cu prudenţă la această grupă de pacienţi (vezi pct. 4.2).

*Excipienţi*

Iscover conţine lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conţine ulei de ricin hidrogenat, care poate provoca disconfort la nivelul stomacului şi diaree.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

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

*Anticoagulante orale*: administrarea concomitentă de clopidogrel şi anticoagulante orale nu este recomandată, deoarece poate creşte 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 pacienţii la care s-a administrat tratament cu warfarină pe termen lung, administrarea concomitentă de clopidogrel şi warfarină creşte riscul de sângerare datorită efectelor independente asupra hemostazei.

*Inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa*: clopidogrelul trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii trataţi 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 potenţat efectul AAS asupra agregării plachetare induse de colagen. 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 interacţiune farmacodinamică între clopidogrel şi acidul acetilsalicilic, ceea ce poate duce la o creştere a riscului de sângerare. Prin urmare, administrarea concomitentă a acestor două medicamente trebuie efectuată cu prudenţă (vezi pct.  4.4). Cu toate acestea, clopidogrelul şi 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 sănătoşi, administrarea clopidogrelului nu a necesitat modificarea dozei de heparină şi nu a influenţat efectul heparinei asupra coagulării. Administrarea concomitentă cu heparina nu a modificat inhibarea agregării plachetare produsă de clopidogrel. Este posibilă o interacţiune farmacodinamică între clopidogrel şi heparină, care determină o creştere a riscului de sângerare. Prin urmare, administrarea concomitentă a acestor două medicamente trebuie efectuată cu prudenţă (vezi pct. 4.4).

*Trombolitice*: siguranţa administrării concomitente de clopidogrel, medicamente trombolitice fibrino‑specifice sau fibrino-nespecifice şi heparine a fost evaluată la pacienţii cu infarct miocardic acut. Incidenţa hemoragiilor semnificative clinic a fost similară cu cea observată în cazul administrării concomitente de AAS cu medicamente trombolitice şi heparină (vezi pct. 4.8).

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

*ISRS*: deoarece ISRS influenţează activarea plachetară şi cresc riscul de sângerare, administrarea concomitentă a ISRS cu clopidogrel trebuie efectuată cu prudenţă.

*Interacţiuni cu alte medicamente*:

Inductori ai CYP2C19

Deoarece clopidogrelul este metabolizat parţial prin intermediul CYP2C19 în metabolitul său activ, este de aşteptat ca administrarea medicamentelor care induc activitatea acestei enzime să determine concentrații crescute ale metabolitului activ al clopidogrelului.

Rifampicina este un inductor puternic al CYP2C19, care determină atât o creștere a concentrației metabolitului activ al clopidogrelului, cât și a inhibării agregării plachetare, care poate amplifica, în special, riscul de sângerare. Ca măsură de precauție, trebuie descurajată administrarea concomitentă a inductorilor puternici ai CYP2C19 (vezi pct. 4.4).

Inhibitori ai CYP2C19

Deoarece clopidogrelul este metabolizat parţial pe calea CYP2C19 în metabolitul său activ, este de aşteptat ca utilizarea medicamentelor care inhibă activitatea acestei enzime să determine concentraţii scăzute de metabolit activ al clopidogrelului. Relevanţa clinică a acestei interacţiuni nu este clară. Ca măsură de precauţie, trebuie descurajată utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderaţi ai CYP2C19 (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

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

Inhibitori de pompă de protoni(IPP):

Omeprazolul, în doză de 80 mg o dată pe zi, administrat fie în acelaşi 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) şi 40% (pentru doza de întreţinere). Scăderea a fost asociată cu o reducere de 39% (pentru doza de încărcare) şi 21% (pentru doza de întreţinere) a inhibării agregării plachetare. Este de aşteptat ca esomeprazolul să aibă o interacţiune similară cu clopidogrelul.

Din studiile clinice şi observaţionale au fost raportate date heterogene cu privire la implicaţiile clinice ale acestei interacţiuni farmacocinetice (FC)/farmacodinamice (FD), în termeni de evenimente cardiovasculare majore. Ca măsură de precauţie, trebuie descurajată utilizarea concomitentă de omeprazol sau esomeprazol (vezi pct. 4.4).

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

Concentraţiile plasmatice ale metabolitului activ au fost diminuate cu 20% (pentru doza de încărcare) şi cu 14% (pentru doza de întreţinere) 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% şi, 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, influenţează activitatea antiplachetară a clopidogrelului.

Terapii antiretrovirale (ART - *anti-retroviral therapy*) potențate: Pacienții infectați cu HIV, tratați cu o terapie antiretrovirală (ART) potențată, au risc crescut de apariție a evenimentelor vasculare.

La pacienții infectați cu HIV, tratați cu ART potențate cu ritonavir sau cobicistat, a fost demonstrată o scădere semnificatică a inhibiției agregării plachetare. Cu toate că este incertă relevanța clinică a acestor constatări, au existat raportări spontane provenite de la pacienți infectați cu HIV și tratați cu ART potențate cu ritonavir, care au prezentat evenimente reocluzive după dezobstrucția vasculară sau care au prezentat evenimente trombotice în cursul unei scheme de tratament de încărcare cu clopidogrel. Inhibiția medie a agregării plachetare poate scădea în cazul administrării concomitente a clopidogrelului și ritonavirului. Prin urmare, trebuie descurajată administrarea concomitentă a clopidogrelului cu ART potențate.

Alte medicamente: au fost efectuate numeroase alte studii clinice, pentru a investiga eventualele interacţiuni farmacodinamice şi farmacocinetice dintre clopidogrel şi alte medicamente administrate concomitent. Nu au fost observate interacţiuni farmacodinamice semnificative clinic atunci când clopidogrelul a fost administrat concomitent cu atenolol, nifedipină sau cu ambele, atenolol şi nifedipină. În plus, activitatea farmacodinamică a clopidogrelului nu a fost influenţată 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 influenţat gradul de absorbţie a clopidogrelului.

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

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

În afara informaţiilor despre interacţiunile medicamentoase specifice descrise mai sus, nu au fost efectuate studii privind interacţiunile dintre clopidogrel şi alte medicamente utilizate în mod curent la pacienţii cu boală aterotrombotică. Cu toate acestea, pacienţilor incluşi 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, hipocolesterolemiante, vasodilatatoare coronariene, antidiabetice (inclusiv insulina), antiepileptice şi inhibitori ai GP IIb/IIIa, fără manifestarea unor interacţiuni medicamentoase semnificative clinic.

Similar altor inhibitori ai P2Y12 administrați pe cale orală, administrarea concomitentă a agoniștilor opioizi poate întârzia și scădea absorbția clopidogrelului, probabil din cauza întârzierii golirii gastrice. Nu se cunoaște relevanța clinică. La pacienții cu sindrom coronarian acut care necesită administrarea concomitentă de morfină sau alți agoniști opioizi, trebuie luată în considerare utilizarea unui medicament antiagregant plachetar cu administrare parenterală.

Rosuvastatină: S-a evidențiat faptul că, după administrarea unei doze de 300 mg clopidogrel, acesta crește de 2 ori (ASC) și 1,3 ori (Cmax) expunerea pacienților la rosuvastatină, iar după administrarea repetată a unei doze de 75 mg clopidogrel, crește de 1,4 ori (ASC), fără efect asupra Cmax.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

*Sarcina*

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

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

*Alăptarea*

Nu se cunoaşte dacă clopidogrelul se excretă în laptele uman. Studiile la animale au evidenţiat excreţia clopidogrelului în lapte. Ca măsură de precauţie, alăptarea nu trebuie continuată în timpul tratamentului cu Iscover.

*Fertilitatea*

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

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Clopidogrelul nu are nicio influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

**4.8 Reacţii adverse**

*Rezumatul profilului de siguranţă*

Siguranţa clopidogrelului a fost evaluată la mai mult de 44000 de pacienţi care au participat în studii clinice, dintre care peste 12000 de pacienţi au fost trataţi 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 şi rasă. Reacţiile adverse semnificative clinic observate în studiile CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT şi ACTIVE‑A sunt prezentate în continuare. În plus faţă de experienţa din studiile clinice, au fost raportate spontan reacţii adverse.

Sângerarea este cea mai frecventă reacţie adversă raportată atât în studiile clinice, cât şi după punerea pe piaţă, caz în care s-a raportat mai ales în decursul primei luni de tratament.

În studiul CAPRIE, la pacienţii trataţi, fie cu clopidogrel, fie cu AAS, incidenţa globală a sângerărilor de orice tip a fost de 9,3%. Incidenţa cazurilor severe a fost similară pentru clopidogrel şi 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 pacienţii la care s-a întrerupt tratamentul cu mai mult de 5 zile înaintea intervenţiei chirurgicale. La pacienţii la care s-a continuat tratamentul pe parcursul celor 5 zile dinaintea intervenţiei de by-pass coronarian, frecvenţa evenimentelor a fost 9,6% pentru grupul la care s-a administrat clopidogrel plus AAS şi 6,3% pentru grupul la care s-a administrat placebo plus AAS.

În studiul CLARITY, a existat o creştere globală a sângerărilor în grupul tratat cu clopidogrel plus AAS, comparativ cu grupul tratat cu placebo plus AAS. Incidenţa sângerărilor majore a fost similară între cele două grupuri. Aceasta a fost omogenă în subgrupurile de pacienţi definiţi prin caracteristici iniţiale şi tip de tratament fibrinolitic sau cu heparină.

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

În studiul ACTIVE‑A, frecvenţa sângerărilor majore a fost mai mare în grupul tratat cu clopidogrel + AAS faţă de grupul tratat cu placebo + AAS (6,7% faţă 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% faţă 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% faţă de, respectiv, 0,8%). Nu a existat o diferenţă semnificativă statistic între grupuri în ceea ce priveşte frecvenţele sângerării letale (1,1% în grupul tratat cu clopidogrel + AAS şi 0,7% în grupul tratat cu placebo + AAS) şi ale accidentului vascular cerebral hemoragic (0,8% şi, respectiv, 0,6%).

În studiul TARDIS, pacienții cu accident vascular cerebral ischemic recent care au fost tratați cu terapie antiplachetară intensivă cu trei medicamente (AAS + clopidogrel + dipiridamol) au prezentat hemoragie mai intensă și de severitate mai mare în comparație cu clopidogrel în monoterapie sau în combinație cu AAS și dipiridamol (OR ajustat comun (cOR) 2,54, 95% IÎ 2,05-3,16, p<0,0001).

*Lista sub formă de tabel a reacţiilor adverse*

Reacţiile adverse care fie au apărut în timpul studiilor clinice, fie au fost raportate spontan, sunt prezentate în tabelul de mai jos. Frecvenţa este definită prin următoarea convenţie: frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100); rare (≥1/10000 şi <1/1000); foarte rare (<1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

| **Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme şi organe** | **Frecvente** | **Mai puţin frecvente** | **Rare** | **Foarte rare, cu frecvenţă necunoscută\*** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Tulburări hematologice şi limfatice |  | 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 reacţii de hipersensibilitate provocată de clopidogrel\* |
| Tulburări ale sistemului imunitar |  |  |  | Boala serului, reacţii anafilactoide, hipersensibilitate încrucişată între tienopiridine (cum sunt ticlopidina, prasugrelul) (vezi pct. 4.4)**\***, sindrom autoimun insulinic, care poate determina hipoglicemie severă, în special la pacienţii cu subtipul HLA DRA4 (mai frecvent la populaţia japoneză)\* |
| Tulburări psihice |  |  |  | Halucinaţii, confuzie |
| Tulburări ale sistemului nervos |  | Hemoragie intracraniană (au fost raportate câteva cazuri cu evoluţie letală), cefalee, parestezii, ameţeli |  | Tulburări ale gustului, ageuzie (pierderea simțului gustativ) |
| Tulburări oculare |  | Hemoragie oculară (conjunctivală, intraoculară, retiniană) |  |  |
| Tulburări acustice şi vestibulare |  |  | Vertij |  |
| Tulburări vasculare | Hematom |  |  | Hemoragie gravă, hemoragie a plăgii operatorii, vasculită, hipotensiune arterială |
| Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale | Epistaxis |  |  | Hemoragie la nivelul tractului respirator (hemoptizie, hemoragie pulmonară), bronhospasm, pneumonită interstiţială, pneumonie eozinofilică |
| Tulburări gastro-intestinale | Hemoragie gastro-intestinală, diaree, dureri abdominale, dispepsie | Ulcer gastric şi duodenal, gastrită, vărsături, greaţă, constipaţie, flatulenţă | Hemoragie retroperitoneală | Hemoragie gastro-intestinală şi retroperitoneală cu evoluţie letală, pancreatită, colită (inclusiv colită ulcerativă sau limfocitară), stomatită |
| Tulburări hepatobiliare |  |  |  | Insuficienţă hepatică acută, hepatită, valori anormale ale testelor funcţiei hepatice |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | Echimoze | Erupţie 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, erupţie cutanată la medicamente, cu eozinofilie şi simptome sistemice (DRESS), erupţii cutanate eritematoase sau exfoliative, urticarie, eczemă, lichen plan |
| Tulburări ale aparatului genital şi sânului |  |  | Ginecomastie |  |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv |  |  |  | Hemoragii musculo-scheletice (hemartroză), artrită, artralgie, mialgie |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare |  | Hematurie |  | Glomerulonefrită, creşterea creatininemiei |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | Sângerare la locul injectării |  |  | Febră |
| Investigaţii diagnostice |  | Prelungire a timpului de sângerare, scădere a numărului de neutrofile, scădere a numărului de trombocite |  |  |

\* Informaţii referitoare la clopidogrel, cu frecvenţă „necunoscută”.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

Supradozajul după administrarea clopidogrelului poate duce la prelungirea timpului de sângerare şi, consecutiv, la complicaţii hemoragice. În caz de sângerare, trebuie să se aibă în vedere instituirea unui tratament adecvat.

Nu există antidot al activităţii farmacologice a clopidogrelului. Dacă este necesară corectarea rapidă a unui timp de sângerare prelungit, transfuzia de masă trombocitară poate corecta efectele clopidogrelului.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

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

*Mecanism de acţiune*

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 adenozin‑difosfatului (ADP) de receptorul său plachetar P2Y12 şi activarea ulterioară mediată de către ADP a complexului glicoproteină GPIIb/IIIa, inhibând astfel agregarea plachetară. Datorită legării ireversibile, funcţionalitatea trombocitelor expuse este afectată pentru tot restul duratei lor de viaţă (aproximativ 7‑10 zile), iar refacerea funcţiei trombocitare normale are loc cu o viteză corespunzătoare duratei turnover-ului trombocitar. Agregarea plachetară indusă de alţi agonişti 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 toţi pacienţii vor avea un nivel adecvat 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 şi a atins starea de echilibru între a 3-a şi a 7-a zi. La starea de echilibru, doza zilnică de 75 mg a permis obţinerea unui nivel mediu de inhibare a agregării plachetare cuprins între 40% şi 60%. Agregarea plachetară şi timpul de sângerare au revenit treptat la valorile iniţiale, în general într‑un interval de 5 zile după întreruperea tratamentului.

*Eficacitate şi siguranţă clinică*

Siguranţa şi eficacitatea clopidogrelului au fost evaluate în 7 studii dublu-orb, care au inclus peste 100000 de pacienţi: studiul CAPRIE, care a comparat clopidogrelul cu AAS şi studiile CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT şi ACTIVE‑A, care au comparat clopidogrelul cu placebo, ambele medicamente fiind administrate în asociere cu AAS şi alte tratamente standard.

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

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

Clopidogrelul a redus semnificativ incidenţa unor noi evenimente ischemice (criteriu final care combină infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral ischemic şi decesul de cauză vasculară) comparativ cu AAS. În analiza după intenţia de tratament, au fost observate 939 de evenimente în grupul cu clopidogrel şi 1020 de evenimente în grupul cu AAS (reducerea riscului relativ (RRR) 8,7%, [IÎ 95%: 0,2 - 16,4]; p=0,045). Aceasta permite ca la fiecare 1000 de pacienţi trataţi timp de 2 ani, comparativ cu AAS, clopidogrelul să evite la un număr suplimentar de 10 pacienţi (IÎ: 0 - 20) apariţia unui nou eveniment ischemic. Analiza mortalităţii globale, ca şi criteriu secundar, nu a demonstrat o diferenţă semnificativă între clopidogrel (5,8%) şi 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 semnificaţie statistică pentru p=0,003) la pacienţii înrolaţi pentru arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare (în special la cei care au avut în antecedente şi un infarct miocardic) (RRR = 23,7%; IÎ: 8,9 - 36,2), şi mai mic (nesemnificativ diferit faţă de AAS) la pacienţii înrolaţi pentru accident vascular cerebral (RRR = 7,3% ; IÎ: -5,7 - 18,7 [p=0,258]). La pacienţii înrolaţi în studiu având ca singur criteriu infarctul miocardic recent, rezultatul cu clopidogrel a fost numeric inferior, dar diferenţa nu a fost semnificativă statistic, faţă de cel obţinut cu AAS (RRR = -4,0%; IÎ: ‑22,5 - 11,7 [p=0,639]). În plus, o analiză pe subgrupe de vârstă a sugerat că beneficiul cu clopidogrel la pacienţii cu vârsta peste 75 de ani ar fi mai mic decât cel observat la pacienţii 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 diferenţele observate între reducerile riscului relativ în funcţie de criteriul de înrolare sunt reale sau sunt rezultatul întâmplării.

*Sindrom coronarian acut*

Studiul CURE a inclus 12562 de pacienţi 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 pacienţii să prezinte fie modificări ECG relevante pentru un nou episod ischemic, fie creşteri ale valorilor enzimelor cardiace sau valori ale troponinelor I sau T de cel puţin două ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale. Pacienţilor 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) şi alte tratamente standard. Pacienţii au fost trataţi timp de până la un an. În CURE, 823 de pacienţi (6,6%) au fost trataţi concomitent cu antagonişti ai receptorilor GP IIb/IIIa. Tratamentul cu heparină a fost administrat la peste 90% dintre pacienţi şi riscul relativ de sângerare între clopidogrel şi placebo nu a fost influenţat semnificativ de tratamentul concomitent cu heparină.

Numărul de pacienţi 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 şi de 719 (11,4%) în grupul la care s-a administrat placebo, ceea ce corespunde unei reduceri a riscului relativ (RRR) de 20% (IÎ 95%: 10% ‑ 28%; p=0,00009) în favoarea grupului tratat cu clopidogrel [(reducerea riscului relativ de 17% la pacienţii trataţi în mod conservator, de 29% la pacienţii cu angioplastie coronariană transluminală percutană (PTCA) cu sau fără stent şi de 10% la cei cu by-pass coronarian (*coronary artery bypass graft* CABG)]. Apariţia de noi evenimente cardiovasculare (criteriul final principal de evaluare) a fost prevenită, cu o reducere a riscului relativ de 22% (IÎ: 8,6 - 33,4), 32% (IÎ: 12,8 - 46,4), 4% (IÎ: ‑26,9 - 26,7), 6% (IÎ: -33,5 - 34,3) şi 14% (IÎ: -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%; IÎ: 24,3% - 57,5%) şi cu antagonişti ai GP IIb/IIIa (RRR = 18,2%; IÎ: 6,5% - 28,3%).

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

Rezultatele obţinute la grupe de pacienţi 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 pacienţi (17% din populaţia totală din studiul CURE) supuşi implantării de stent (Stent-CURE), datele au arătat că, în comparaţie cu placebo, clopidogrelul a demonstrat o RRR semnificativă de 26,2% în favoarea clopidogrelului în ceea ce priveşte criteriul final principal compus de evaluare (deces de cauză CV, IM, accident vascular cerebral) şi, de asemenea, o RRR semnificativă de 23,9% în ceea ce priveşte al doilea criteriu final principal compus de evaluare (deces de cauză CV, IM, accident vascular cerebral sau ischemie refractară). În plus, profilul de siguranţă al clopidogrelului la această subpopulaţie de pacienţi 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, antagonişti ai GP IIb/IIIa, hipolipemiante, beta-blocante şi inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei). Eficacitatea clopidogrelului s-a observat independent de doza de AAS (75-325 mg o dată pe zi).

Infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST

La pacienţii cu IM acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI), siguranţa şi eficacitatea clopidogrelului au fost evaluate în 2 studii dublu orb, randomizate, controlate cu placebo, CLARITY, o analiză prospectivă de subgrup al studiului CLARITY (CLARITY ICP) şi COMMIT.

Studiul CLARITY a inclus 3491 de pacienţi care s-au prezentat în primele 12 ore de la debutul unui IM cu supradenivelare de segment ST şi au fost programaţi pentru tratament trombolitic. Pacienţilor 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 fibrinolitic şi, după caz, o heparină. Pacienţii au fost urmăriţi timp de 30 de zile. Criteriul final principal compus a fost apariţia pe angiograma de la externare a arterei ocluzionate, implicate în infarct sau decesul sau IM recurent înainte de angiografia coronariană. La pacienţii 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. Populaţia de pacienţi a inclus 19,7% femei şi 29,2% pacienţi ≥ 65 de ani. În total, 99,7% din pacienţi au fost trataţi cu fibrinolitice (fibrino‑specifice: 68,7% şi fibrino‑nespecifice 31,1%), 89,5% cu o heparină, 78,7% cu beta‑blocante, 54,7% cu inhibitori ai ECA şi 63% cu statine.

Cincisprezece procente (15,0%) din pacienţii din grupul tratat cu clopidogrel şi 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% şi o reducere a riscului relativ de 36% în favoarea clopidogrelului (IÎ 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 şi sexul pacientului, localizarea infarctului şi tipul de fibrinolitic sau de heparină utilizat.

Analiza de subgrup **CLARITY ICP** a inclus 1863 de pacienți cu STEMI care au fost supuși ICP. Pacienților cărora li s-a administrat o doză de încărcare de 300 mg clopidogrel (n=933) au prezentat o reducere semnificativă a incidenței decesului de cauză cardiovasculară, IM sau accidentului vascular cerebral în urma ICP, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (n=930) (3,6% cu pre-tratament cu clopidogrel față de 6,2% cu placebo, OR: 0,54; IÎ 95%: 0,35-0,85; p=0,008). Pacienților cărora li s-a administrat o doză de încărcare de 300 mg clopidogrel au prezentat o reducere semnificativă a incidenței decesului de cauză cardiovasculară, IM sau accidentului vascular cerebral pe parcursul a 30 de zile după ICP, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (7,5% cu pre-tratament cu clopidogrel față de 12,0% cu placebo, OR: 0,59; IÎ 95%: 0,43-0,81; p=0,001). Cu toate acestea, acest criteriu final combinat de evaluare, atunci când a fost evaluat la populația totală a studiului CLARITY, nu a fost semnificativ din punct de vedere statistic ca și criteriu final secundar de evaluare. Nu s-a observat nicio diferență semnificativă în ratele de hemoragie majoră sau minoră între ambele tratamente (2,0% cu pre-tratament cu clopidogrel față de 1,9% cu placebo, p>0,99). Descoperirile acestei analize sprijină utilizarea timpurie a dozei de încărcare de clopidogrel în STEMI și strategia de pre-tratament de rutină cu clopidogrel la pacienții supuși unei ICP.

Studiul COMMIT, cu proiect factorial 2x2, a inclus 45852 de pacienţi care s-au prezentat în primele 24 de ore de la debutul simptomelor de IM suspectat, susţinut de modificări ECG (adică supradenivelare de segment ST, subdenivelare de segment ST sau bloc de ramură stângă). Pacienţilor 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 de evaluare coroborate au fost decesul de orice cauză şi prima apariţie a unui eveniment de reinfarctizare, accident vascular cerebral sau deces. Populaţia a inclus 27,8% femei, 58,4% pacienţi ≥ 60 de ani (26% ≥ 70 de ani) şi 54,5% pacienţi trataţi cu fibrinolitice.

Clopidogrelul a redus semnificativ riscul relativ de deces de orice cauză cu 7% (p = 0,029) şi 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% şi, 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.

Doza de încărcare de 600 mg clopidogrel la pacienții cu sindrom coronarian acut supuși unei ICP

Studiul **CURRENT-OASIS-7** (*utilizarea dozelor optime de clopidogrel și acid acetilsalicilic pentru a reduce evenimentele recurente – A Șaptea Organizație pentru Evaluarea Strategiilor în Sindroamele Ischemice)*

Acest studiu randomizat factorial a inclus 25086 de persoane cu sindrom coronarian acut (SCA) destinate pentru ICP precoce. Pacienții au fost randomizați fie cu doză dublă (600 mg în ziua 1, apoi 150 mg în zilele 2–7, apoi 75 mg zilnic) versus doza standard (300 mg în ziua 1, apoi 75 mg zilnic) de clopidogrel și doza crescută (300–325 mg zilnic) versus AAS în doză scăzută (75–100 mg zilnic). Cei 24835 de pacienți înrolați cu SCA au fost supuși unei angiografii coronariene și 17263 au beneficiat de ICP. Dintre cei 17263 de pacienți tratați cu ICP, în comparație cu doza standard, clopidogrelul în doză dublă a redus rata criteriul final primar de evaluare (3,9% față de 4,5% RR ajustat = 0,86, IÎ 95% 0,74-0,99, p=0,039) și tromboza de stent semnificativ redusă (1,6% față de 2,3%, RR: 0,68; IÎ 95%: 0,55 0,85; p=0,001). Hemoragia majoră a fost mai frecventă în cazul administrării de doze duble decât în cazul administrării de clopidogrel în doză standard (1,6% față de 1,1%, RR=1,41, IÎ 95% 1,09-1,83, p=0,009). În acest studiu, doza de încărcare de 600 mg clopidogrel a demonstrat o eficacitate constantă la pacienții cu vârsta ≥75 ani și la pacienții cu vârsta <75 ani.

Studiul **ARMYDA-6 MI** (*Terapia antiplachetară pentru reducerea leziunilor miocardice în timpul angioplastiei - infarct miocardic*)

Acest studiu randomizat, prospectiv, internațional, multicentric a evaluat pre-tratamentul cu o doză de încărcare de 600 mg comparativ cu 300 mg clopidogrel în contextul ICP urgente pentru STEMI. Pacienților li s-a administrat o doză de încărcare de 600 mg clopidogrel (n=103) sau o doză de încărcare de 300 mg clopidogrel (n=98) înainte de ICP, apoi li s-au prescris 75 mg/zi din ziua de după ICP până la 1 an. Pacienții cărora li s-a administrat o doză de încărcare de 600 mg clopidogrel au avut o dimensiune redusă semnificativ a zonei de infarct în comparație cu cei care cărora li s-a administrat o doză de încărcare de 300 mg. A existat o frecvență mai scăzută a trombolizei la nivelul debitului IM <3 după ICP la doza de încărcare de 600 mg (5,8% față de 16,3%, p=0,031), FEVS îmbunătățită la externare (52,1 ±9,5% față de 48,8 ±11,3%, p=0,026) și evenimentele adverse cardiovasculare majore la 30 de zile au fost mai puține (5,8% față de 15%, p=0,049). Nu s-a observat nicio creștere a sângerărilor sau a complicațiilor la locul de intrare (criterii finale secundare de evaluare în ziua 30).

Studiul **HORIZONS-AMI** (*Armonizarea rezultatelor referitoare la revascularizare și stenturi în infarctul miocardic acut*)

Acest studiu de analiză post-hoc a fost efectuat pentru a evalua dacă o doză de încărcare de 600 mg clopidogrel asigură o inhibare mai rapidă și mai mare a activării trombocitelor. Analiza a examinat impactul unei doze de încărcare de 600 mg comparativ cu 300 mg asupra rezultatelor clinice de 30 de zile la 3311 pacienți din studiul principal (n=1153; grupul cu doza de încărcare de 300 mg; n=2158; grupul cu doza de încărcare de 600 mg) înainte de cateterizarea cardiacă urmată de o doză de 75 mg/zi timp de ≥6 luni după externare. Rezultatele la 30 de zile au arătat rate neajustate semnificativ mai scăzute de deces (1,9% față de 3,1%, p=0,03), reinfarct (1,3% față de 2,3%, p=0,02) și tromboză de stent definită sau probabilă (1,7% față de 2,8%, p=0,04) cu doza de încărcare de 600 mg fără rate mai mari de sângerare. Prin analiza multivariabilă, o doză de încărcare de 600 mg a fost un predictor independent al ratelor mai scăzute ale evenimentelor adverse cardiace majore la 30 de zile (RR: 0,72 [IÎ 95%: 0,53–0,98], p=0,04). Rata hemoragiei majore (neasociată cu CABG) a fost de 6,1% în grupul cu doza de încărcare de 600 mg și de 9,4% în grupul cu doza de încărcare de 300 mg (p=0,0005). Rata sângerărilor minore a fost de 11,3% în grupul cu doza de încărcare de 600 mg și de 13,8% în grupul cu doza de încărcare de 300 mg (p=0,03).

Tratamentul pe termen lung (12 luni) cu clopidogrel la pacienți cu STEMI după ICP

Studiul **CREDO** (*clopidogrel utilizat pentru reducerea evenimentelor adverse în timpul monitorizării*)

Acest studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo a fost desfășurat în Statele Unite și Canada pentru a evalua beneficiul tratamentului cu clopidogrel pe termen lung (12 luni) după ICP. Au fost randomizați 2116 pacienți pentru a li se administra o doză de încărcare de 300 mg clopidogrel (n=1053) sau placebo (n=1063) cu 3 până la 24 de ore înainte de ICP. Toți pacienții au utilizat, de asemenea, 325 mg de acid acetilsalicilic. Ulterior, li s-a administrat tuturor pacienților clopidogrel 75 mg/zi până în ziua 28 în ambele grupuri. Din ziua 29 și pe parcursul a 12 luni, pacienților din grupul cu clopidogrel li s-au administrat clopidogrel 75 mg/zi, iar celor din grupul de control li s-au administrat placebo. Ambelor grupuri li s-au administrat AAS pe tot parcursul studiului (81 până la 325 mg/zi). La 1 an, s-a observat o reducere semnificativă a riscului de deces combinat, IM sau accident vascular cerebral în cazul administrării de clopidogrel (reducere relativă de 26,9%, IÎ 95%: 3,9%-44,4%; p=0,02; reducere absolută de 3%) comparativ cu placebo. Nu s-a observat nicio creștere semnificativă a ratei de hemoragie majoră (8,8% cu clopidogrel față de 6,7% cu placebo, p=0,07) sau hemoragie minoră (5,3% cu clopidogrel față de 5,6% cu placebo, p=0,84) la 1 an. Principala constatare a acestui studiu este aceea că prin continuarea administrării de clopidogrel și AAS timp de cel puțin 1 an duce la o reducere semnificativă din punct de vedere statistic și clinic a evenimentelor trombotice majore.

Studiul **EXCELLENT** (*Eficacitatea Xience/Promus versus Cypher pentru a reduce pierderea tardivă după stentare*)

Acest studiu prospectiv, în regim deschis, randomizat a fost desfășurat în Coreea pentru a evalua dacă terapia duală antiplachetară (TDA) de 6 luni nu este inferioară TDA de 12 luni după implantarea stenturilor cu eluție medicamentoasă. Studiul a inclus 1443 de pacienți cărora li s-a implantat stent, care au fost randomizați pentru a li se administra TDA timp de 6 luni (AAS 100–200 mg/zi plus clopidogrel 75 mg/zi și ulterior AAS monoterapie până la 12 luni) sau TDA timp de 12 luni (AAS 100–200 mg/zi plus clopidogrel 75 mg/zi). Nu s-a observat nicio diferență semnificativă în incidența insuficienței vasului țintă (compusă din deces de cauză cardiacă, IM sau revascularizarea vasului țintă), care a fost criteriul final primar de evaluare între grupurile cu TDA de 6 luni și 12 luni (RR: 1,14; IÎ 95%: 0,70 1,86; p=0,60). De asemenea, studiul nu a arătat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește criteriul final de siguranță (compus din deces, IM, accident vascular cerebral, tromboză de stent sau hemoragie majoră TIMI) între grupurile cu TDA de 6 luni și 12 luni (RR: 1,15; IÎ 95%: 0,64-2,06; p=0,64). Constatarea majoră a acestui studiu a fost că TDA la 6 luni a fost non-inferioară TDA la 12 luni în ceea ce privește riscul de eșec al vasului țintă.

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

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

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

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

Acest studiu deschis, randomizat, a inclus pacienţi cu SCA care au necesitat intervenţie coronariană percutană (ICP). Pacienţii trataţi cu acid acetilsalicilic şi un blocant mai puternic al P2Y12, fără un eveniment advers după o lună de tratament, au fost atribuiţi 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 analizaţi 645 din 646 pacienţi 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 pacienţi (98,1%) din grupul cu TAPD redusă în intensitate şi la 318 pacienţi (98,5%) din grupul cu TAPD nemodificată. Perioada mediană de urmărire pentru ambele grupuri a fost de 359 zile. Caracteristicile cohortei 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 urgenţă şi sângerare de grad ≥2 pe scala BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*) la 1 an după SCA, a fost înregistrat la 43 pacienţi (13,4%) din grupul cu TAPD redusă în intensitate şi la 85 pacienţi (26,3%) din grupul cu TAPD nemodificată (p<0,01). Această diferenţă semnificativă statistic a fost determinată, în principal, de mai puţine evenimente hemoragice, fără a fi raportată o diferenţă în ceea ce priveşte criteriile de evaluare a ischemiei (p=0,36), în timp ce sângerările de grad  ≥2 pe scala BARC au apărut mai puţin frecvent în grupul cu TAPD redusă în intensitate (4,0%), faţă de 14,9% în grupul cu TAPD nemodificată (p<0,01). Evenimentele hemoragice definite ca având orice grad BARC au apărut la 30 pacienţi (9,3%) din grupul cu TAPD redusă în intensitate şi la 76 pacienţi (23,5%) din grupul cu TAPD nemodificată (p<0,01).

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

Acest studiu deschis, randomizat, a inclus 2610 pacienţi cu SCA biomarker pozitiv, după o intervenţie coronariană percutană reuşită. Pacienţii au fost randomizaţi pentru a li se administra fie prasugrel 5 mg/zi sau 10 mg/zi (Zilele 0-14) (n=1306), fie prasugrel 5 mg/zi sau 10 mg/zi (Zilele 0-7), înlocuit ulterior, pentru reducerea intensităţii tratamentului, cu clopidogrel 75 mg/zi (Zilele 8-14) (n=1304) în asociere cu acid acetilsalicilic (<100 mg/zi). În ziua a 14-a, s-a efectuat testarea funcţiei plachetare. La pacienţii trataţi numai cu prasugrel, s-a continuat administrarea de prasugrel timp de 11,5 luni.

Pacienţilor cărora li s-a redus în intensitate tratamentul li s-a efectuat testarea reactivităţii crescute plachetare (*high platelet reactivity*-HPR). Dacă HPR a fost ≥46 unităţi, pacienţilor 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 unităţi, s-a continuat administrarea de clopidogrel 75 mg/zi timp de 11,5 luni. Prin urmare, braţul cu tratament ghidat redus în intensitate a avut pacienţi trataţi fie cu prasugrel (40%), fie cu clopidogrel (60%). Toţi pacienţii au continuat administrarea de acid acetilsalicilic şi au fost urmăriţi timp de un an.

A fost întrunit criteriul final principal de evaluare (incidenţa cumulată a decesului de cauză cardiovasculară, IM, accidentului vascular cerebral şi o sângerare de grad ≥2 pe scala BARC la 12 luni), ceea ce demonstrează non-inferioritatea. Nouăzeci şi cinci de pacienţi (7%) din grupul cu tratament ghidat redus în intensitate şi 118 pacienţi (9%) din grupul de control (p de non‑inferioritate=0,0004) au avut un eveniment. Tratamentul ghidat redus în intensitate nu a determinat o creştere a riscului combinat de evenimente ischemice (2,5% în grupul cu tratament redus în intensitate, faţă de 3,2% în grupul de control; p de non‑inferioritate=0,0115), nici creşteri ale sângerărilor de grad ≥2 pe scala BARC, criteriul final secundar de evaluare cheie ((5%) în grupul cu tratament redus în intensitate, faţă de 6% în grupul de control (p=0,23)). Incidenţa 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, faţă de 11% (137 evenimente) în grupul de control (p=0,14).

Terapia antiagregantă plachetară dublă (TAPD) în AVC ischemic minor sau AIT cu risc moderat până la crescut acute

TAPD cu asocierea dintre clopidogrel și AAS ca tratament pentru prevenția accidentului vascular cerebral după un AVC ischemic minor sau AIT cu risc moderat până la crescut acute a fost evaluată în două studii randomizate, sponsorizate de investigator – CHANCE și POINT – cu date clinice privind criterii de evaluare a siguranței și eficacității.

**CHANCE** (*Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events*)

Acest studiu clinic randomizat, dublu-orb, multicentric, placebo-controlat, a inclus 5170 pacienți chinezi cu AIT acut (scor ABCD2 ≥4) sau accident vascular cerebral minor acut (NIHSS ≤3). Pacienții din ambele grupuri de tratament au fost tratați deschis cu AAS în ziua 1 (cu doza cuprinsă între 75 mg și 300 mg, conform evaluării medicului curant). Pacienții repartizați în mod randomizat în grupul de tratament cu clopidogrel-AAS au fost tratați cu o doză de încărcare de 300 mg clopidogrel în ziua 1, urmată de o doză de 75 mg clopidogrel pe zi, din ziua 2 până în ziua 90, și AAS în doză de 75 mg pe zi, din ziua 2 până în ziua 21. Pacienților repartizați în mod randomizat în grupul cu AAS li s-a administrat o variantă placebo a clopidogrelului din ziua 1 până în ziua 90 și AAS în doză de 75 mg pe zi, din ziua 2 până în ziua 90.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost apariția unui eveniment nou de accident vascular cerebral (ischemic sau hemoragic) în primele 90 zile după un AVC ischemic minor sau AIT cu risc crescut acute. Acesta a apărut la 212 pacienți (8,2%) în grupul de tratament cu clopidogrel-AAS, comparativ cu 303 pacienți (11,7%) în grupul de tratament cu AAS (risc relativ (RR), 0,68; interval de încredere (IÎ) 95%, între 0,57 și 0,81; P<0,001). AVC ischemic a apărut la 204 pacienți (7,9%) în grupul de tratament cu clopidogrel‑AAS, comparativ cu 295 pacienți (11,4%) în grupul de tratament cu AAS (RR, 0,67; IÎ 95%, între 0,56 și 0,81; P<0,001). Accidentul vascular cerebral hemoragic a apărut la 8 pacienți din fiecare dintre cele două grupuri din studiu (0,3% din fiecare grup). Hemoragia moderată sau severă a apărut la șapte pacienți (0,3%) din grupul de tratament cu clopidogrel-AAS și la opt pacienți (0,3%) din grupul de tratament cu AAS (P = 0,73). Frecvența oricărui tip de eveniment hemoragic a fost de 2,3% în grupul de tratament cu clopidogrel-AAS, comparativ cu 1,6% în grupul de tratament cu AAS (RR, 1,41; IÎ 95%, între 0,95 și 2,10; P = 0,09).

**POINT** (*Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke*)

Acest studiu clinic randomizat, dublu-orb, multicentric, placebo-controlat, a inclus 4881 pacienți de la nivel internațional, cu AIT (scor ABCD2 ≥4) sau cu accident vascular cerebral minor (NIHSS ≤3) acute. Toți pacienții din ambele grupuri au fost tratați deschis cu AAS din ziua 1 până în ziua 90 (50-325 mg, în funcție de evaluarea medicului curant). Pacienții repartizați în mod randomizat în grupul de tratament cu clopidogrel au fost tratați cu o doză de încărcare de 600 mg clopidogrel în ziua 1, urmată de o doză de 75 mg clopidogrel pe zi, din ziua 2 până în ziua 90. Pacienților repartizați în mod randomizat în grupul cu placebo li s-a administrat clopidogrel placebo din ziua 1 până în ziua 90.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost compus din evenimentele ischemice majore (IS, IM sau deces din cauza unui eveniment vascular ischemic) în ziua 90. Acesta a apărut la 121 pacienți (5,0%) tratați cu clopidogrel plus AAS, comparativ cu 160 pacienți (6,5%) tratați numai cu AAS (RR, 0,75; IÎ 95%, între 0,59 și 0,95; P = 0,02). Criteriul final secundar de evaluare pentru AVC ischemic a apărut la 112 pacienți (4,6%) tratați cu clopidogrel plus AAS, comparativ cu 155 pacienți (6,3%) tratați numai cu AAS (RR, 0,72; IÎ 95%, între 0,56 și 0,92; P = 0,01). Criteriul final principal de evaluare a siguranței care a constat în apariția hemoragiei majore a apărut la 23 din 2432 pacienți (0,9%) tratați cu clopidogrel plus AAS și la 10 din 2449 pacienți (0,4%) tratați numai cu AAS (RR, 2,32; IÎ 95%, între 1,10 și 4,87; P = 0,02). Hemoragia minoră a apărut la 40 pacienți (1,6%) tratați cu clopidogrel plus AAS și la 13 pacienți (0,5%) tratați numai cu AAS (RR, 3,12; IÎ 95%, între 1,67 și 5,83; P < 0,001).

CHANCE și POINT - analiza evoluției în timp

Nu a existat un beneficiu în ceea ce privește eficacitatea continuării TAPD mai mult de 21 zile. Pentru a analiza influența TAPD cu administrare de scurtă durată, s-a efectuat o distribuție în timp a evenimentelor ischemice majore și a hemoragiilor majore în funcție de tratamentul atribuit.

**Tabelul 1- Distribuție în timp a evenimentelor ischemice majore și a hemoragiilor majore în funcție de tratamentul atribuit în studiile CHANCE și POINT**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Nr. de evenimente |  |  |  |  |  |  |
| Criterii de evaluare din CHANCE și POINT | Tratamentul atribuit | Total | Săptămâna 1 | Săptămâna 2 | Săptămâna 3 |  |  |  |
| Evenimente ischemice majore | AAS (n=5035) | 458 | 330 | 36 | 21 |  |  |  |
|  | CLP+AAS (n=5016) | 328 | 217 | 30 | 14 |  |  |  |
|  | Diferența | 130 | 113 |  6 |  7 |  |  |  |
| Hemoragii majore | AAS (n=5035) |  18 |  4 |  2 |  1 |  |  |  |
|  | CLP+AAS (n=5016) |  30 |  10 |  4 |  2 |  |  |  |
|  | Diferența | -12 | -6 | -2 | -1 |  |  |  |

*Fibrilaţie atrială*

Studiile ACTIVE‑W şi ACTIVE‑A, studii clinice separate în cadrul programului ACTIVE, au inclus pacienţi cu fibrilaţie atrială (FA) care au avut cel puţin un factor de risc pentru accidente vasculare. Pe baza criteriilor de includere, medicii au înrolat pacienţi în studiul ACTIVE‑W dacă aceştia erau candidaţi pentru tratamentul cu un antagonist al vitaminei K (AVK) (cum este warfarina). Studiul ACTIVE‑A a inclus pacienţi care nu puteau fi trataţi 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 şi 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. Pacienţii au fost trataţi timp de până la 5 ani.

Pacienţii randomizaţi în cadrul programului ACTIVE au fost cei care aveau FA documentată, de exemplu fie FA permanentă sau cel puţin 2 episoade de FA intermitentă în ultimele 6 luni, şi care au avut cel puţin unul dintre următorii factori de risc: vârsta ≥75 ani sau vârsta cuprinsă între 55 şi 74 ani şi, fie diabet zaharat care necesită tratament medicamentos sau IM în antecedente, documentat, sau boală coronariană documentată; trataţi pentru hipertensiune arterială; accident vascular cerebral în antecedente, accident ischemic tranzitoriu (AIT) sau embolie sistemică non-SNC; disfuncţie ventriculară stângă cu fracţia de ejecţie 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 pacienţi au fost ulcer gastro-duodenal documentat în ultimele 6 luni; hemoragie intracraniană în antecedente; trombocitopenie semnificativă (numărul trombocitelor < 50 x 109/l); necesitatea tratamentului cu clopidogrel sau anticoagulante orale (ACO); sau intoleranţă la oricare dintre cei doi compuşi.

Şapte zeci şi trei de procente (73%) dintre pacienţii înrolaţi în studiul ACTIVE‑A nu au putut fi trataţi cu AVK ca urmare a evaluării medicale, incapacităţii de a urma programul privind monitorizarea INR (international normalised ratio), predispoziţiei pentru căderi sau traumatism cranian sau riscului specific de sângerare; în cazul a 26% dintre pacienţi, decizia medicului a avut la bază refuzul pacientului de a lua AVK.

Populaţia de pacienţi a inclus 41,8% femei. Media de vârstă a fost de 71 ani, 41,6% dintre pacienţi având ≥75 ani. Un total de 23,0% dintre pacienţi au fost trataţi cu antiaritmice, 52,1% cu beta‑blocante, 54,6% cu inhibitori ai ECA şi 25,4% cu statine.

Numărul de pacienţi care au atins criteriul final principal (timpul până la prima apariţie 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 şi 924 (24,4%) în grupul tratat cu placebo + AAS (reducerea riscului relativ de 11,1%; IÎ 95%: 2,4% - 19,1%; p=0,013), a fost în principal datorat unei scăderi semnificative a incidenţei accidentelor vasculare cerebrale. Accidentele vasculare cerebrale au survenit la 296 (7,8%) dintre pacienţii trataţi cu clopidogrel + AAS şi 408 (10,8%) dintre pacienţii trataţi cu placebo + AAS (reducerea riscului relativ 28,4%; IÎ 95%: 16,8 - 38,3%; p=0,00001).

*Copii şi adolescenţi*

Într-un studiu cu doze progresiv crescute, efectuat la 86 nou-născuţi sau sugari şi copii mici cu vârsta până la 24 luni, cu risc de apariţie a trombozei (PICOLO), clopidogrelul a fost evaluat pentru doze consecutive de 0,01, 0,1 şi 0,2 mg/kg la nou-născuţi, sugari şi copii mici şi 0,15 mg/kg numai la nou‑născuţi. Doza de 0,2 mg/kg a realizat o inhibiţie medie procentuală de 49,3% (inhibarea agregării plachetare induse cu 5 µmoli ADP), care a fost comparabilă cu cea realizată la adulţi trataţi cu 75 mg Iscover pe zi.

Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, pe grupuri paralele (CLARINET), 906 copii (nou-născuţi, sugari şi copii mici) cu o boală cardiacă congenitală cianogenă, tratată paliativ prin şunt arterial sistemic‑pulmonar, au fost randomizaţi pentru a fi trataţi 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 şuntului paliativ şi prima administrare a medicamentului de studiat a fost de 20 de zile. Aproximativ 88% dintre pacienţi au fost trataţi concomitent cu AAS (doze cuprinse între 1 şi 23 mg/kg şi zi). Nu a existat o diferenţă semnificativă între grupuri privind criteriul final principal care combină decesul, tromboza şuntului sau intervenţia 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 şi 90 [20,5%] pentru grupul la care s-a administrat placebo) (vezi pct. 4.2). Sângerarea a fost reacţia adversă cea mai frecvent raportată, atât în grupul la care s-a administrat clopidogrel, cât şi în grupul la care s-a administrat placebo; totuşi, nu a existat o diferenţă semnificativă între grupuri privind frecvenţa de apariţie a sângerării. În cadrul urmăririi pe termen lung din punct de vedere al siguranţei în acest studiu, 26 pacienţi care mai aveau şuntul prezent la vârsta de un an au fost trataţi cu clopidogrel până la vârsta de 18 luni. În timpul acestei urmăriri pe termen lung, nu au apărut elemente îngrijorătoare noi privind siguranţa.

Studiile CLARINET şi PICOLO au fost efectuate utilizând o soluţie constituită de clopidogrel. În cadrul unui studiu de biodisponibilitate relativă efectuat la adulţi, soluţia constituită de clopidogrel a demonstrat un grad similar şi o rată uşor crescută de absorbţie a principalului metabolit (inactiv) circulant, comparativ cu comprimatul autorizat.

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

*Absorbţie*

Clopidogrelul este absorbit rapid după administrarea orală unică şi repetată a dozei de 75 mg pe zi. Media concentraţiilor plasmatice 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 metaboliţilor clopidogrelului, absorbţia acestuia este de cel puţin 50%.

*Distribuţie*

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

*Metabolizare*

Clopidogrelul este metabolizat în proporţie mare la nivelul ficatului. *In vitro* şi *in vivo*, clopidogrelul este metabolizat în funcţie de două căi metabolice principale: una mediată de către esteraze şi care duce la hidroliza în derivatul inactiv al acidului carboxilic (85% dintre metaboliţii circulanţi), 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 contribuţia altor câtorva enzime CYP, inclusiv CYP1A2, CYP2B6 şi CYP3A4. Metabolitul tiolic activ care a fost izolat *in vitro*, se leagă rapid şi ireversibil de receptorii plachetari, inhibând astfel agregarea plachetară.

Cmax a metabolitului activ este de două ori mai mare după o doză unică de încărcare de 300 mg clopidogrel faţă de cea atinsă după patru zile cu doză de întreţinere de 75 mg. Cmax este atinsă după aproximativ 30 până la 60 minute după administrare.

*Eliminare*

La om, după administrarea orală a unei doze de clopidogrel marcat cu 14C, aproximativ 50% din doză s-a eliminat prin urină şi 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 înjumătăţire de aproximativ 6 ore. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare pentru principalul metabolit (inactiv) circulant a fost de 8 ore, atât după administrarea unei doze unice, cât şi după administrarea de doze repetate.

*Farmacogenetică*

CYP2C19 este implicat în formarea atât a metabolitului activ, cât şi a metabolitului intermediar 2‑oxo‑clopidogrel. Farmacocinetica metabolitului activ al clopidogrelului şi efectele antiplachetare, aşa cum au fost determinate prin teste *ex vivo* de agregare plachetară, diferă în funcţie de genotipul CYP2C19.

Alela CYP2C19\*1 corespunde metabolizării extensive, în timp ce alelele CYP2C19\*2 şi CYP2C19\*3 sunt nefuncţionale. Alelele CYP2C19\*2 şi CYP2C19\*3 reprezintă majoritatea alelelor cu funcţie redusă la metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă caucazieni (85%) şi asiatici (99%). Celelalte alele asociate cu metabolizare absentă sau redusă sunt mai puţin frecvente şi includ CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 şi \*8. Un pacient cu status de metabolizator cu activitate enzimatică lentă va avea două alele cu funcţie pierdută aşa cum se defineşte mai sus. Frecvenţele publicate pentru genotipurile metabolizatorilor cu activitate enzimatică lentă pe calea CYP2C19 sunt de aproximativ 2% pentru caucazieni, 4% pentru populaţia de culoare şi 14% pentru chinezi. Sunt disponibile teste pentru a identifica genotipul CYP2C19 al pacientului.

Un studiu clinic încrucişat care a inclus 40 subiecţi sănătoşi, 10 din fiecare dintre cele patru grupuri de metabolizatori CYP2C19 (cu activitate enzimatică ultrarapidă, extensivă, intermediară şi lentă), a evaluat răspunsurile farmacocinetic şi antiplachetar, utilizând o doză de 300 mg urmată de o doză de 75 mg/zi şi 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 diferenţe substanţiale între metabolizatorii cu activitate enzimatică ultrarapidă, extensivă şi intermediară în ceea ce priveşte expunerea la metabolitul activ şi 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 extensivă. 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) şi 37% (ziua 5) din valoarea IAP (5 μM ADP) comparativ cu o reducere de 39% (24 ore) şi 58% (ziua 5) la metabolizatorii cu activitate enzimatică extensivă şi comparativ cu o reducere de 37% (24 ore) şi 60% (ziua 5) la metabolizatorii cu activitate enzimatică intermediară. Atunci când metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă au fost trataţi cu regimul de doze 600 mg/150 mg, expunerea la metabolitul activ a fost mai mare faţă de regimul de doze 300 mg/75 mg. În plus, IAP a fost de 32% (24 ore) şi 61% (ziua 5), care a fost mai mare faţă de metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă la care s-a administrat regimul de doze 300 mg/75 mg şi 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 pacienţi.

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

Influenţa genotipului CYP2C19 asupra evoluției clinice la pacienţii trataţi 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 pacienţii trataţi cu clopidogrel pentru care există rezultate ale genotipării: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY‑TIMI 28 (n=227), TRITON‑TIMI 38 (n=1477) şi ACTIVE‑A (n=601), precum şi o serie de studii de cohortă publicate.

În studiul clinic TRITON‑TIMI 38 şi 3 studii de cohortă (Collet, Sibbing, Giusti), grupul combinat de pacienţi 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 şi accident vascular cerebral) sau a trombozei de stent comparativ cu metabolizatorii cu activitate enzimatică extensivă.

În studiul clinic CHARISMA şi 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 extensivă.

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

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

Grupe speciale de pacienţi

Farmacocinetica metabolitului activ al clopidogrelului nu este cunoscută la aceste grupe speciale de pacienţi.

*Insuficienţă renală*

După administrarea repetată a dozei de 75 mg pe zi la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei între 5 şi 15 ml/min), nivelul de inhibare a agregării plachetare ADP-induse a fost mai mic (25%) decât cel observat la subiecţii sănătoşi, însă prelungirea timpului de sângerare a fost similară celei înregistrate la subiecţii sănătoşi cărora li s-a administrat o doză de 75 mg de clopidogrel pe zi. În plus, toleranţa clinică a fost bună la toţi pacienţii.

*Insuficienţă hepatică*

După administrarea repetată a dozei de 75 mg pe zi timp de 10 zile la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă, inhibarea agregării plachetare ADP-induse a fost similară cu cea observată la subiecţii sănătoşi. Media prelungirii timpului de sângerare a fost, de asemenea, similară în cele două grupuri.

*Rasă*

Prevalenţa alelelor CYP2C19 care determină o metabolizare intermediară sau lentă pe calea CYP2C19 este diferită în funcţie de rasă/etnie (vezi Farmacogenetică). În literatură, sunt disponibile date limitate referitoare la populaţia asiatică, pentru a putea evalua implicaţiile clinice ale variabilităţii genetice a acestui CYP asupra evenimentelor considerate efect clinic.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

În timpul studiilor non-clinice efectuate la şobolan şi babuin, efectele cel mai frecvent observate au fost modificările hepatice. Acestea au apărut la doze care au reprezentat o expunere de cel puţin 25 de ori mai mare decât cea observată la subiecţii umani cărora li s-a administrat doza terapeutică de 75 mg/zi şi au fost consecinţa efectului asupra enzimelor hepatice implicate în metabolizare. La subiecţii 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 şobolan şi babuin, la doze foarte mari, a fost raportată o tolerabilitate gastrică mică pentru clopidogrel (gastrite, eroziuni gastrice şi/sau vărsături).

Nu s-a observat niciun efect carcinogen după administrarea de clopidogrel, timp de 78 de săptămâni la şoarece şi de 104 săptămâni la şobolan, în doze de până la 77 mg/kg şi zi (reprezentând de cel puţin 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* şi *in vivo* şi nu a prezentat genotoxicitate.

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

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

*Nucleu:*

Manitol (E421)

Macrogol 6000

Celuloză microcristalină

Ulei de ricin hidrogenat

Hidroxipropilceluloză cu substituţie redusă

*Film:*

Hipromeloză (E464)

Lactoză monohidrat

Triacetină (E1518)

Dioxid de titan (E171)

Oxid roşu de fer (E172)

*Agent de polisare:*

Ceară carnauba

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

În blistere din PVC/PVDC/Aluminiu, a se păstra la temperaturi sub 30°C.

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

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Iscover 75 mg comprimate filmate

Blistere din PVC/PVDC/Aluminiu sau blistere din aluminiu/aluminiu, în cutii din carton, conţinând 7, 14, 28, 30, 84, 90 şi 100 comprimate filmate.

Blistere din PVC/PVDC/Aluminiu sau blistere din aluminiu/aluminiu perforate pentru eliberarea unei unităţi dozate, în cutii din carton, conţinând 50x1 comprimate filmate.

Iscover 300 mg comprimate filmate

Blistere din aluminiu perforate pentru eliberarea unei unităţi dozate, în cutii din carton, conţinând 4x1, 10x1, 30x1 şi 100x1 comprimate filmate.

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

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franţa

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Iscover 75 mg comprimate filmate

EU/1/98/070/001 - Cutie cu 28 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Al

EU/1/98/070/002 - Cutie cu 50x1 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Al

EU/1/98/070/003 - Cutie cu 84 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Al

EU/1/98/070/004 - Cutie cu 100 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Al

EU/1/98/070/005 - Cutie cu 30 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Al

EU/1/98/070/006 - Cutie cu 90 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Al

EU/1/98/070/007 - Cutie cu 14 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Al

EU/1/98/070/011 - Cutie cu 7 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Al

EU/1/98/070/013 - Cutie cu 28 comprimate filmate în blistere din aluminiu/aluminiu

EU/1/98/070/014 - Cutie cu 50x1 comprimate filmate în blistere din aluminiu/aluminiu

EU/1/98/070/015 - Cutie cu 84 comprimate filmate în blistere din aluminiu/aluminiu

EU/1/98/070/016 - Cutie cu 100 comprimate filmate în blistere din aluminiu/aluminiu

EU/1/98/070/017 - Cutie cu 30 comprimate filmate în blistere din aluminiu/aluminiu

EU/1/98/070/018 - Cutie cu 90 comprimate filmate în blistere din aluminiu/aluminiu

EU/1/98/070/019 - Cutie cu 14 comprimate filmate în blistere din aluminiu/aluminiu

EU/1/98/070/020 - Cutie cu 7 comprimate filmate în blistere din aluminiu/aluminiu

Iscover 300 mg comprimate filmate

EU/1/98/070/008 - Cutie cu 4x1 comprimate filmate în blistere aluminiu/aluminiu perforate pentru eliberarea unei unităţi dozate

EU/1/98/070/009 - Cutie cu 30x1 comprimate filmate în blistere aluminiu/aluminiu perforate pentru eliberarea unei unităţi dozate

EU/1/98/070/010 - Cutie cu 100x1 comprimate filmate în blistere aluminiu/aluminiu perforate pentru eliberarea unei unităţi dozate

EU/1/98/070/012 - Cutie cu 10x1 comprimate filmate în blistere aluminiu/aluminiu perforate pentru eliberarea unei unităţi dozate

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

Data primei autorizări: 15 iulie 1998

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 19 iunie 2008

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

{ZZ luna AAAA}

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

**ANEXA II**

**A. FABRICANŢII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANŢII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele şi adresa fabricanţilor responsabili pentru eliberarea seriei

* + Iscover 75 mg comprimate filmate

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc cedex

Franţa

Sanofi S.r.l.

Strada Statale 17, Km 22

67019 Scoppito (AQ) – Italia

* + Iscover 300 mg comprimate filmate

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc cedex

Franţa

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menţioneze numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa**

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranţa, conform cerinţelor din lista de date de referinţă şi frecvenţe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

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

Nu este cazul.

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

A. ETICHETAREA

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

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Iscover 75 mg comprimate filmate

clopidogrel

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conţine clopidogrel 75 mg (sub formă de hidrogensulfat).

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine, de asemenea: ulei de ricin hidrogenat şi lactoză. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

28 comprimate filmate

50x1 comprimate filmate

84 comprimate filmate

100 comprimate filmate

30 comprimate filmate

90 comprimate filmate

14 comprimate filmate

7 comprimate filmate

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

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30°C. (pentru blisterele din PVC-PVdC/Al)

Sau Nu necesită condiţii speciale de păstrare. (pentru blisterele din Al/Al)

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franţa

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/98/070/001 28 comprimate filmate în blistere din PVC-PVdC/Al

EU/1/98/070/002 50x1 comprimate filmate în blistere din PVC-PVdC/Al

EU/1/98/070/003 84 comprimate filmate în blistere din PVC-PVdC/Al

EU/1/98/070/004 100 comprimate filmate în blistere din PVC-PVdC/Al

EU/1/98/070/005 30 comprimate filmate în blistere din PVC-PVdC/Al

EU/1/98/070/006 90 comprimate filmate în blistere din PVC-PVdC/Al

EU/1/98/070/007 14 comprimate filmate în blistere din PVC-PVdC/Al

EU/1/98/070/011 7 comprimate filmate în blistere din PVC-PVdC/Al

EU/1/98/070/013 28 comprimate filmate în blistere din Al/Al

EU/1/98/070/014 50x1 comprimate filmate în blistere din Al/Al

EU/1/98/070/015 84 comprimate filmate în blistere din Al/Al

EU/1/98/070/016 100 comprimate filmate în blistere din Al/Al

EU/1/98/070/017 30 comprimate filmate în blistere din Al/Al

EU/1/98/070/018 90 comprimate filmate în blistere din Al/Al

EU/1/98/070/019 14 comprimate filmate în blistere din Al/Al

EU/1/98/070/020 7 comprimate filmate în blistere din Al/Al

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

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

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Iscover 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:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER**

**BLISTER / 7, 14, 28 sau 84 comprimate**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Iscover 75 mg comprimate filmate

clopidogrel

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

Zilele săptămânii

Lu

Ma

Mi

Jo

Vi

Sb

Du

Săptămâna 1

Săptămâna 2 (pentru cutiile cu 14, 28 şi 84 comprimate)

Săptămâna 3 (pentru cutiile cu 28 şi 84 comprimate)

Săptămâna 4 (pentru cutiile cu 28 şi 84 comprimate)

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

**BLISTER / 30, 50x1, 90 sau 100 comprimate**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Iscover 75 mg comprimate filmate

clopidogrel

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

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

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Iscover 300 mg comprimate filmate

clopidogrel

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conţine clopidogrel 300 mg (sub formă de hidrogensulfat).

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine, de asemenea: ulei de ricin hidrogenat şi lactoză. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

4x1 comprimate filmate

30x1 comprimate filmate

100x1 comprimate filmate

10x1 comprimate filmate

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

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franţa

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/98/070/008 4x1 comprimate filmate în blistere doze unitare, perforate, din Al/Al

EU/1/98/070/009 30x1 comprimate filmate în blistere doze unitare, perforate, din Al/Al

EU/1/98/070/010 100x1 comprimate filmate în blistere doze unitare, perforate, din Al/Al

EU/1/98/070/012 10x1 comprimate filmate în blistere doze unitare, perforate, din Al/Al

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

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

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Iscover 300 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

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

**BLISTER / 4x1, 10x1, 30x1 sau 100x1 comprimate**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Iscover 300 mg comprimate filmate

clopidogrel

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

B. PROSPECTUL

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Iscover 75 mg comprimate filmate**

clopidogrel

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, inclusiv orice reacţie adversă nemenţionată în acest prospect, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect:**

1. Ce este Iscover şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Iscover

3. Cum să luaţi Iscover

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Iscover

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Iscover şi pentru ce se utilizează**

Iscover conţine clopidogrel şi aparţine 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).

Iscover este utilizat de către adulţi pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge (trombilor) în vasele sanguine (artere) rigidizate. Această boală este cunoscută sub denumirea de aterotromboză şi poate duce la apariţia de evenimente aterotrombotice (cum sunt accidentul vascular cerebral, infarctul miocardic sau decesul).

Vi s-a prescris Iscover pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge şi a reduce riscul de apariţie a acestor evenimente severe, deoarece:

- aveţi o boală caracterizată prin rigidizarea arterelor (cunoscută şi sub numele de ateroscleroză) şi

- aţi avut deja un infarct miocardic, un accident vascular cerebral sau aveţi o boală cunoscută sub numele de arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare sau

- aţi avut o durere toracică severă, cunoscută sub numele de „angină pectorală instabilă” sau „infarct miocardic”. Pentru tratamentul acestei afecţiuni, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă fi implantat un stent în artera blocată sau îngustată pentru a restabili fluxul de sânge eficient. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie şi acid acetilsalicilic (o substanţă prezentă în numeroase medicamente utilizate pentru a calma durerea şi a reduce febra, precum şi pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge).

* ați avut simptome de accident vascular cerebral care au trecut într-o perioadă scurtă de timp (cunoscut și ca accident vascular cerebral ischemic tranzitor) sau un accident vascular cerebral ischemic ușor ca severitate. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie și acid acetilsalicilic, începând din primele 24 ore.
* aveţi bătăi neregulate ale inimii, o afecţiune numită „fibrilaţie atrială” şi nu puteţi lua medicamente cunoscute sub denumirea de „anticoagulante orale” (antagonişti ai vitaminei K), care previn formarea unor noi cheaguri de sânge şi previn creşterea cheagurilor de sânge existente. Trebuie să fiţi deja informat că „anticoagulantele orale” sunt mult mai eficace pentru această afecţiune faţă de acidul acetilsalicilic sau faţă de utilizarea Iscover în asociere cu acid acetilsalicilic. Medicul dumneavoastră v-a prescris Iscover plus acid acetilsalicilic dacă nu puteţi lua „anticoagulante orale” şi nu prezentaţi un risc de sângerare majoră.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Iscover**

**Nu luaţi Iscover**

* Dacă sunteţi alergic (hipersensibil) la clopidogrel sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
* Dacă aveţi o afecţiune care în prezent produce sângerare, cum este ulcerul gastric, sau o sângerare la nivelul creierului.
* Dacă aveţi insuficienţă hepatică severă.

În cazul în care credeţi că vreuna dintre acestea se aplică la dumneavoastră sau dacă nu sunteţi sigur, consultaţi-vă cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Iscover.

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să luaţi Iscover, trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă vă aflaţi în oricare dintre următoarele situaţii:

* dacă aveţi risc de sângerare, ca de exemplu:
* aveţi o afecţiune care poate determina sângerare internă (cum este ulcerul gastric).
* aveţi o tulburare de coagulare, care vă predispune la sângerare internă (sângerare în interiorul oricărui ţesut, organ sau articulaţie).
* aţi avut recent un traumatism grav.
* vi s-a efectuat recent o intervenţie chirurgicală (inclusiv stomatologică).
* vi se va efectua o intervenţie chirurgicală (inclusiv stomatologică) în următoarele 7 zile.
* dacă aţi avut un cheag de sânge într-o arteră din creier (accident vascular cerebral ischemic) în ultimele 7 zile.
* dacă aveţi o afecţiune a ficatului sau a rinichilor.
* dacă aţi făcut alergie sau aţi avut o reacţie la orice medicament utilizat pentru a trata boala dumneavoastră.
* dacă ați avut în istoricul medical sângerare netraumatică la nivelul creierului.

În timp ce urmaţi tratament cu Iscover:

* Trebuie să-l informaţi pe medicul dumneavoastră dacă urmează să vi se efectueze o intervenţie chirurgicală (inclusiv stomatologică).
* De asemenea, trebuie să-l informaţi imediat pe medicul dumneavoastră dacă aveţi o afecţiune (cunoscută, de asemenea, ca purpură trombotică trombocitopenică sau PTT) care include febră şi vânătăi sub piele, care pot să apară sub forma unor pete roşii punctiforme, asociate sau nu cu oboseală pronunţată inexplicabilă, confuzie, îngălbenire a pielii sau a albului ochilor (icter) (vezi pct. 4 „Reacţii adverse posibile”).
* Dacă vă tăiaţi sau vă răniţi, oprirea sângerării poate să necesite mai mult timp decât de obicei. Acest fapt este legat de modul în care acţionează 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 îngrijoraţi. Cu toate acestea, dacă sângerarea vă îngrijorează, trebuie să vă adresaţi imediat medicului dumneavoastră (vezi pct. 4 „Reacţii adverse posibile”).
* Medicul dumneavoastră poate recomanda efectuarea de analize de sânge.

**Copii şi adolescenţi**

Nu administraţi acest medicament la copii, deoarece nu are acţiune terapeutică.

**Iscover împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripţie medicală.

Anumite alte medicamente pot influenţa efectele Iscover sau invers.

Trebuie să spuneţi cu precizie medicului dumneavoastră dacă utilizaţi

* medicamente care vă pot creşte riscul de sângerare, cum sunt:
	+ anticoagulante orale, medicamente utilizate pentru a reduce coagularea sângelui,
	+ un medicament antiinflamator nesteroidian, utilizat de obicei pentru a trata afecţiuni dureroase şi/sau inflamatorii ale muşchilor sau articulaţiilor,
	+ heparină sau orice alt medicament injectabil utilizat pentru a reduce coagularea sângelui,
	+ ticlopidină sau alte medicamente antiagregante plachetare,
	+ un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (inclusiv, dar fără a se limita la, fluoxetină sau fluvoxamină), medicamente utilizate de obicei pentru a trata depresia,
	+ rifampicină (utilizată pentru a trata infecții severe).
* omeprazol sau esomeprazol, medicamente utilizate pentru a trata jena gastrică,
* fluconazol sau voriconazol, medicamente utilizate pentru a trata infecţii fungice,
* efavirenz sau alte medicamente antiretrovirale (utilizate pentru tratarea infecţiei cu HIV),
* 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,
* opioizi: cât timp urmați tratament cu clopidogrel, trebuie să îl informați despre aceasta pe medicul dumneavoastră înainte de a vă prescrie orice opioid (utilizat pentru tratarea durerii severe),
* rosuvastatină (utilizată pentru scăderea valorilor colesterolului).

Dacă aţi avut o durere toracică severă (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic), accident vascular cerebral ischemic tranzitor sau accident vascular cerebral ischemic ușor ca severitate, Iscover vă poate fi prescris în asociere cu acid acetilsalicilic, o substanţă prezentă în numeroase medicamente utilizate pentru a calma durerea şi 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 situaţii de acid acetilsalicilic, pe perioade prelungite, trebuie discutată cu medicul dumneavoastră.

**Iscover împreună cu alimente şi băuturi**

Iscover poate fi luat cu sau fără alimente.

**Sarcina şi alăptarea**

Este preferabil să nu luaţi acest medicament în cursul sarcinii.

Dacă sunteţi gravidă sau credeţi că sunteţi gravidă, trebuie să-i spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Iscover. Dacă rămâneţi gravidă în timpul tratamentului cu Iscover, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră, deoarece se recomandă să nu luaţi clopidogrel în timpul sarcinii.

Nu trebuie să alăptaţi în timpul tratamentului cu acest medicament.

Dacă alăptaţi sau plănuiţi să alăptaţi, discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

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

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Este puţin probabil ca Iscover să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**Iscover conţine lactoză**

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat că aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide (de exemplu lactoză), vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a lua acest medicament.

**Iscover conţine ulei de ricin hidrogenat**

Acesta poate provoca disconfort la nivelul stomacului sau diaree.

**3. Cum să luaţi Iscover**

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

Doza recomandată, inclusiv la pacienţii cu o afecţiune numită „fibrilaţie atrială” (bătăi neregulate ale inimii), este de un comprimat de Iscover a 75 mg pe zi, administrat pe cale orală, cu sau fără alimente şi la aceeaşi oră în fiecare zi.

Dacă aţi avut o durere toracică severă (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic), medicul dumneavoastră vă poate prescrie 300 mg sau 600 mg de Iscover (fie 1 sau 2 comprimate a câte 300 mg, fie 4 sau 8 comprimate a câte 75 mg) o dată, la începutul tratamentului. Apoi, doza recomandată este de un comprimat de Iscover a 75 mg pe zi, aşa cum este descris mai sus.

Dacă aveți simptome de accident vascular cerebral care trec într-o perioadă scurtă de timp (cunoscut și ca accident vascular cerebral ischemic tranzitor) sau accident vascular cerebral ischemic ușor ca severitate, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă administreze 300 mg de Iscover (1 comprimat a 300 mg sau 4 comprimate a câte 75 mg) o dată, la începutul tratamentului. Apoi, doza recomandată este de un comprimat de Iscover a 75 mg pe zi, aşa cum este descris mai sus, împreună cu acid acetilsalicilic, timp de 3 săptămâni. Ulterior, medicul vă va prescrie fie Iscover singur, fie acid acetilsalicilic singur.

Trebuie să luaţi Iscover atât timp cât v-a recomandat medicul dumneavoastră.

**Dacă luaţi mai mult Iscover decât trebuie**

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

**Dacă uitaţi să luaţi Iscover**

Dacă uitaţi să luaţi o doză de Iscover, dar vă amintiţi în mai puţin de 12 ore, luaţi imediat comprimatul dumneavoastră şi apoi luaţi următorul comprimat la ora obişnuită.

Dacă vă amintiţi după mai mult de 12 ore, atunci luaţi numai doza următoare, la ora obişnuită. Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

În cazul cutiilor cu 7, 14, 28 şi 84 comprimate, puteţi verifica ultima zi în care aţi luat un comprimat de Iscover în funcţie de zilele săptămânii inscripţionate pe blister.

**Dacă încetaţi să luaţi Iscover**

**Nu întrerupeţi tratamentul, cu excepţia cazului în care medicul vă spune să procedaţi astfel.** Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de întreruperea tratamentului.

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

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră dacă apar:**

* febră, semne de infecţie sau oboseală pronunţată. Acestea pot fi determinate de scăderea numărului anumitor celule din sânge, care apare în cazuri rare.
* semne de tulburări ale ficatului, cum sunt îngălbenire a pielii şi/sau a albului ochilor (icter), asociată sau nu cu sângerare, care poate să apară sub piele sub forma unor pete roşii punctiforme, şi/sau confuzie (vezi pct. 2 „Atenţionări şi precauţii”).
* umflare a mucoasei bucale sau manifestări la nivelul pielii, cum sunt erupţii trecătoare şi mâncărime, vezicule pe piele. Acestea pot fi semnele unei reacţii alergice.

**Reacţiile adverse cel mai frecvent raportate pentru Iscover sunt sângerările.** Sângerările pot să apară sub formă de hemoragie gastrică sau intestinală, vânătăi, hematoame (sângerare sau vânătăi neobişnuite, sub piele), sângerare din nas, prezenţa de sânge în urină. De asemenea, într-un număr mic de cazuri, au fost raportate sângerări la nivelul ochilor, în interiorul capului, plămânilor sau articulaţiilor.

**Dacă aveţi sângerări prelungite în timp ce luaţi Iscover**

Dacă vă tăiaţi sau vă răniţi, oprirea sângerării poate să necesite mai mult timp decât de obicei. Acest fapt este legat de modul în care acţionează 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 îngrijoraţi. Cu toate acestea, dacă sunteţi îngrijorat în legătură cu sângerarea pe care o aveţi, trebuie să vă adresaţi imediat medicului dumneavoastră (vezi pct. 2 „Atenţionări şi precauţii”).

**Alte reacţii adverse includ:**

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

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

Reacţii adverse mai puţin frecvente (pot apărea la 1 din 100 de persoane):

Durere de cap, ulcer gastric, vărsături, greaţă, constipaţie, gaze în exces în stomac sau intestine, erupţii trecătoare pe piele, mâncărime, ameţeli, senzaţie de furnicături şi amorţeli.

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

Vertij, mărirea sânilor la bărbaţi.

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

Icter; durere abdominală severă, asociată sau nu cu durere de spate; febră, dificultăţi la respiraţie, uneori asociate cu tuse; reacţii alergice generalizate (de exemplu senzaţie generală de căldură şi disconfort apărut brusc, până la leşin); umflare a mucoasei bucale; vezicule pe piele; alergie pe piele; leziuni ale mucoasei bucale (stomatită); scădere a tensiunii arteriale; confuzie; halucinaţii; dureri articulare; dureri musculare; modificări ale gustului alimentelor sau pierdere a simțului gustativ.

Reacţii adverse cu frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile): Reacţii de hipersensibilitate (alergice) însoţite 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 şi urină.

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Iscover**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi pe blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se vedea condiţiile de păstrare menţionate pe cutie.

A se păstra la temperaturi sub 30°C, dacă Iscover este furnizat în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu. Dacă Iscover este furnizat în blistere din aluminiu/aluminiu, nu necesită condiţii speciale de păstrare.

Nu utilizaţi acest medicament dacă observaţi semne vizibile de deteriorare.

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

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Iscover**

Substanţa activă este clopidogrelul. Fiecare comprimat conţine clopidogrel 75 mg (sub formă de hidrogensulfat).

Celelalte componente sunt (vezi pct. 2 „Iscover conţine lactoză” şi „Iscover conţine ulei de ricin hidrogenat”):

* Nucleu: manitol (E421), ulei de ricin hidrogenat, celuloză microcristalină, macrogol 6000 şi hidroxipropilceluloză cu substituţie redusă,
* Film: lactoză monohidrat (zahărul din lapte), hipromeloză (E464), triacetină (E1518), oxid roşu de fer (E172) şi dioxid de titan (E171),
* Agent de polisare: ceară carnauba.

**Cum arată Iscover şi conţinutul ambalajului**

Comprimatele filmate de Iscover 75 mg sunt rotunde, biconvexe, de culoare roz, inscripţionate cu “75” pe o faţă şi “1171” pe cealaltă faţă. Iscover este ambalat în cutii din carton ce conţin:

* 7, 14, 28, 30, 84, 90 sau 100 de comprimate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu sau blistere din aluminiu/aluminiu
* 50x1 comprimate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu sau blistere din aluminiu/aluminiu perforate pentru eliberarea unei unităţi dozate.

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

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi fabricantul**

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă:

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franţa

Fabricantul:

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Franţa

sau

Sanofi S.r.l.

Strada Statale 17, Km 22

67019 Scoppito (AQ) – Italia

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**Sanofi BelgiumTél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 | **Lietuva**Swixx Biopharma UABTel: +370 5 236 91 40 |
| **България**Swixx Biopharma EOODТел.: +359 (0)2 4942 480 | **Luxembourg/Luxemburg**Sanofi Belgium Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien) |
| **Česká republika**Sanofi s.r.o.Tel: +420 233 086 111 | **Magyarország**SANOFI-AVENTIS ZrtTel: +36 1 505 0050 |
| **Danmark**Sanofi A/STlf: +45 45 16 70 00 | **Malta**Sanofi S.r.l.Tel: +39 02 39394275 |
| **Deutschland**Sanofi-Aventis Deutschland GmbHTel.: 0800 52 52 010Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131 | **Nederland**Sanofi B.V.Tel: +31 20 245 4000 |
| **Eesti**Swixx Biopharma OÜ Tel: +372 640 10 30 | **Norge**sanofi-aventis Norge ASTlf: +47 67 10 71 00 |
| **Ελλάδα**Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕΤηλ: +30 210 900 16 00 | **Österreich**sanofi-aventis GmbHTel: +43 1 80 185 – 0 |
| **España**sanofi-aventis, S.A.Tel: +34 93 485 94 00 | **Polska**Sanofi Sp. z o.o.Tel: +48 22 280 00 00 |
| **France**Sanofi Winthrop IndustrieTél: 0 800 222 555Appel depuis l’étranger: +33 1 57 63 23 23 | **Portugal**Sanofi - Produtos Farmacêuticos, LdaTel: +351 21 35 89 400 |
| **Hrvatska**Swixx Biopharma d.o.o.Tel: +385 1 2078 500 | **România**Sanofi Romania SRLTel: +40 (0) 21 317 31 36 |
| **Ireland**sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFITel: +353 (0) 1 403 56 00 | **Slovenija**Swixx Biopharma d.o.o. Tel: +386 1 235 51 00 |
| **Ísland**Vistor hf.Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**Swixx Biopharma s.r.o.Tel: +421 2 208 33 600  |
| **Italia**Sanofi S.r.l.Tel: 800 536 389 | **Suomi/Finland**Sanofi OyPuh/Tel: +358 (0) 201 200 300 |
| **Κύπρος**C.A. Papaellinas Ltd.Τηλ: +357 22 741741 | **Sverige**Sanofi ABTel: +46 (0)8 634 50 00 |
| **Latvija**Swixx Biopharma SIA Tel: +371 6 616 47 50 | **United Kingdom (Northern Ireland)**sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFITel: +44 (0) 800 035 2525 |

**Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.**

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

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Iscover 300 mg comprimate filmate**

clopidogrel

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, inclusiv orice reacţie adversă nemenţionată în acest prospect, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect:**

1. Ce este Iscover şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Iscover

3. Cum să luaţi Iscover

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Iscover

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Iscover şi pentru ce se utilizează**

Iscover conţine clopidogrel şi aparţine 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).

Iscover este utilizat de către adulţi pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge (trombilor) în vasele sanguine (artere) rigidizate. Această boală este cunoscută sub denumirea de aterotromboză şi poate duce la apariţia de evenimente aterotrombotice (cum sunt accidentul vascular cerebral, infarctul miocardic sau decesul).

Vi s-a prescris Iscover pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge şi a reduce riscul de apariţie a acestor evenimente severe, deoarece:

- aveţi o boală caracterizată prin rigidizarea arterelor (cunoscută şi sub numele de ateroscleroză) şi

- aţi avut deja un infarct miocardic, un accident vascular cerebral sau aveţi o boală cunoscută sub numele de arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare sau

- aţi avut o durere toracică severă, cunoscută sub numele de „angină pectorală instabilă” sau „infarct miocardic”. Pentru tratamentul acestei afecţiuni, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă fi implantat un stent în artera blocată sau îngustată pentru a restabili fluxul de sânge eficient. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie şi acid acetilsalicilic (o substanţă prezentă în numeroase medicamente utilizate pentru a calma durerea şi a reduce febra, precum şi pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge).

* ați avut simptome de accident vascular cerebral care au trecut într-o perioadă scurtă de timp (cunoscut și ca accident vascular cerebral ischemic tranzitor) sau un accident vascular cerebral ischemic ușor ca severitate. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie și acid acetilsalicilic, începând din primele 24 ore.
* aveţi bătăi neregulate ale inimii, o afecţiune numită „fibrilaţie atrială” şi nu puteţi lua medicamente cunoscute sub denumirea de „anticoagulante orale” (antagonişti ai vitaminei K), care previn formarea unor noi cheaguri de sânge şi previn creşterea cheagurilor de sânge existente. Trebuie să fiţi deja informat că „anticoagulantele orale” sunt mult mai eficace pentru această afecţiune faţă de acidul acetilsalicilic sau faţă de utilizarea Iscover în asociere cu acid acetilsalicilic. Medicul dumneavoastră v-a prescris Iscover plus acid acetilsalicilic dacă nu puteţi lua „anticoagulante orale” şi nu prezentaţi un risc de sângerare majoră.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Iscover**

**Nu luaţi Iscover**

* Dacă sunteţi alergic (hipersensibil) la clopidogrel sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
* Dacă aveţi o afecţiune care în prezent produce sângerare, cum este ulcerul gastric, sau o sângerare la nivelul creierului.
* Dacă aveţi insuficienţă hepatică severă.

În cazul în care credeţi că vreuna dintre acestea se aplică la dumneavoastră sau dacă nu sunteţi sigur, consultaţi-vă cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Iscover.

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să luaţi Iscover, trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă vă aflaţi în oricare dintre următoarele situaţii:

* dacă aveţi risc de sângerare, ca de exemplu:
* aveţi o afecţiune care poate determina sângerare internă (cum este ulcerul gastric).
* aveţi o tulburare de coagulare, care vă predispune la sângerare internă (sângerare în interiorul oricărui ţesut, organ sau articulaţie).
* aţi avut recent un traumatism grav.
* vi s-a efectuat recent o intervenţie chirurgicală (inclusiv stomatologică).
* vi se va efectua o intervenţie chirurgicală (inclusiv stomatologică) în următoarele 7 zile.
* dacă aţi avut un cheag de sânge într-o arteră din creier (accident vascular cerebral ischemic) în ultimele 7 zile.
* dacă aveţi o afecţiune a ficatului sau a rinichilor.
* dacă aţi făcut alergie sau aţi avut o reacţie la orice medicament utilizat pentru a trata boala dumneavoastră.
* dacă ați avut în istoricul medical sângerare netraumatică la nivelul creierului.

În timp ce urmaţi tratament cu Iscover:

* + Trebuie să-l informaţi pe medicul dumneavoastră dacă urmează să vi se efectueze o intervenţie chirurgicală (inclusiv stomatologică).
	+ De asemenea, trebuie să-l informaţi imediat pe medicul dumneavoastră dacă aveţi o afecţiune (cunoscută, de asemenea, ca purpură trombotică trombocitopenică sau PTT) care include febră şi vânătăi sub piele, care pot să apară sub forma unor pete roşii punctiforme, asociate sau nu cu oboseală pronunţată inexplicabilă, confuzie, îngălbenire a pielii sau a albului ochilor (icter) (vezi pct. 4 „Reacţii adverse posibile”).
	+ Dacă vă tăiaţi sau vă răniţi, oprirea sângerării poate să necesite mai mult timp decât de obicei. Acest fapt este legat de modul în care acţionează 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 îngrijoraţi. Cu toate acestea, dacă sângerarea vă îngrijorează, trebuie să vă adresaţi imediat medicului dumneavoastră (vezi pct. 4 „Reacţii adverse posibile”).
	+ Medicul dumneavoastră poate recomanda efectuarea de analize de sânge.

**Copii şi adolescenţi**

Nu administraţi acest medicament la copii, deoarece nu are acţiune terapeutică.

**Iscover împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripţie medicală.

Anumite alte medicamente pot influenţa efectele Iscover sau invers.

Trebuie să spuneţi cu precizie medicului dumneavoastră dacă utilizaţi

* medicamente care vă pot creşte riscul de sângerare, cum sunt:
	+ anticoagulante orale, medicamente utilizate pentru a reduce coagularea sângelui,
	+ un medicament antiinflamator nesteroidian, utilizat de obicei pentru a trata afecţiuni dureroase şi/sau inflamatorii ale muşchilor sau articulaţiilor,
	+ heparină sau orice alt medicament injectabil utilizat pentru a reduce coagularea sângelui,
	+ ticlopidină sau alte medicamente antiagregante plachetare,
	+ un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (inclusiv, dar fără a se limita la, fluoxetină sau fluvoxamină), medicamente utilizate de obicei pentru a trata depresia,
	+ rifampicină (utilizată pentru a trata infecții severe).
* omeprazol sau esomeprazol, medicamente utilizate pentru a trata jena gastrică,
* fluconazol sau voriconazol, medicamente utilizate pentru a trata infecţii fungice,
* efavirenz sau alte medicamente antiretrovirale (utilizate pentru tratarea infecţiei cu HIV),
* 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,
* opioizi: cât timp urmați tratament cu clopidogrel, trebuie să îl informați despre aceasta pe medicul dumneavoastră înainte de a vă prescrie orice opioid (utilizat pentru tratarea durerii severe),
* rosuvastatină (utilizată pentru scăderea valorilor colesterolului).

Dacă aţi avut o durere toracică severă (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic), accident vascular cerebral ischemic tranzitor sau accident vascular cerebral ischemic ușor ca severitate, Iscover vă poate fi prescris în asociere cu acid acetilsalicilic, o substanţă prezentă în numeroase medicamente utilizate pentru a calma durerea şi 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 situaţii de acid acetilsalicilic, pe perioade prelungite, trebuie discutată cu medicul dumneavoastră.

**Iscover împreună cu alimente şi băuturi**

Iscover poate fi luat cu sau fără alimente.

**Sarcina şi alăptarea**

Este preferabil să nu luaţi acest medicament în cursul sarcinii.

Dacă sunteţi gravidă sau credeţi că sunteţi gravidă, trebuie să-i spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Iscover. Dacă rămâneţi gravidă în timpul tratamentului cu Iscover, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră, deoarece se recomandă să nu luaţi clopidogrel în timpul sarcinii.

Nu trebuie să alăptaţi în timpul tratamentului cu acest medicament.

Dacă alăptaţi sau plănuiţi să alăptaţi, discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

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

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Este puţin probabil ca Iscover să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**Iscover conţine lactoză**

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat că aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide (de exemplu lactoză), vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a lua acest medicament.

**Iscover conţine ulei de ricin hidrogenat**

Acesta poate provoca disconfort la nivelul stomacului sau diaree.

**3. Cum să luaţi Iscover**

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

Doza recomandată, inclusiv la pacienţii cu o afecţiune numită „fibrilaţie atrială” (bătăi neregulate ale inimii), este de un comprimat de Iscover a 75 mg pe zi, administrat pe cale orală, cu sau fără alimente şi la aceeaşi oră în fiecare zi.

Dacă aţi avut o durere toracică severă (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic), medicul dumneavoastră vă poate prescrie 300 mg sau 600 mg de Iscover (fie 1 sau 2 comprimate a câte 300 mg, fie 4 sau 8 comprimate a câte 75 mg) o dată, la începutul tratamentului. Apoi, doza recomandată este de un comprimat de Iscover a 75 mg pe zi, aşa cum este descris mai sus.

Dacă aveți simptome de accident vascular cerebral care trec într-o perioadă scurtă de timp (cunoscut și ca accident vascular cerebral ischemic tranzitor) sau accident vascular cerebral ischemic ușor ca severitate, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă administreze 300 mg de Iscover (1 comprimat a 300 mg sau 4 comprimate a câte 75 mg) o dată, la începutul tratamentului. Apoi, doza recomandată este de un comprimat de Iscover a 75 mg pe zi, aşa cum este descris mai sus, împreună cu acid acetilsalicilic, timp de 3 săptămâni. Ulterior, medicul vă va prescrie fie Iscover singur, fie acid acetilsalicilic singur.

Trebuie să luaţi Iscover atât timp cât v-a recomandat medicul dumneavoastră.

**Dacă luaţi mai mult Iscover decât trebuie**

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

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

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră dacă apar:**

* febră, semne de infecţie sau oboseală pronunţată. Acestea pot fi determinate de scăderea numărului anumitor celule din sânge, care apare în cazuri rare.
* semne de tulburări ale ficatului, cum sunt îngălbenire a pielii şi/sau a albului ochilor (icter), asociată sau nu cu sângerare, care poate să apară sub piele sub forma unor pete roşii punctiforme, şi/sau confuzie (vezi pct. 2 „Atenţionări şi precauţii”).
* umflare a mucoasei bucale sau manifestări la nivelul pielii, cum sunt erupţii trecătoare şi mâncărime, vezicule pe piele. Acestea pot fi semnele unei reacţii alergice.

**Reacţiile adverse cel mai frecvent raportate pentru Iscover sunt sângerările.** Sângerările pot să apară sub formă de hemoragie gastrică sau intestinală, vânătăi, hematoame (sângerare sau vânătăi neobişnuite, sub piele), sângerare din nas, prezenţa de sânge în urină. De asemenea, într-un număr mic de cazuri, au fost raportate sângerări la nivelul ochilor, în interiorul capului, plămânilor sau articulaţiilor.

**Dacă aveţi sângerări prelungite în timp ce luaţi Iscover**

Dacă vă tăiaţi sau vă răniţi, oprirea sângerării poate să necesite mai mult timp decât de obicei. Acest fapt este legat de modul în care acţionează 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 îngrijoraţi. Cu toate acestea, dacă sunteţi îngrijorat în legătură cu sângerarea pe care o aveţi, trebuie să vă adresaţi imediat medicului dumneavoastră (vezi pct. 2 „Atenţionări şi precauţii”).

**Alte reacţii adverse includ:**

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

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

Reacţii adverse mai puţin frecvente (pot apărea la 1 din 100 de persoane):

Durere de cap, ulcer gastric, vărsături, greaţă, constipaţie, gaze în exces în stomac sau intestine, erupţii trecătoare pe piele, mâncărime, ameţeli, senzaţie de furnicături şi amorţeli.

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

Vertij, mărirea sânilor la bărbaţi.

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

Icter; durere abdominală severă, asociată sau nu cu durere de spate; febră, dificultăţi la respiraţie, uneori asociate cu tuse; reacţii alergice generalizate (de exemplu senzaţie generală de căldură şi disconfort apărut brusc, până la leşin); umflare a mucoasei bucale; vezicule pe piele; alergie pe piele; leziuni ale mucoasei bucale (stomatită); scădere a tensiunii arteriale; confuzie; halucinaţii; dureri articulare; dureri musculare; modificări ale gustului alimentelor sau pierdere a simțului gustativ.

Reacţii adverse cu frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile): Reacţii de hipersensibilitate (alergice) însoţite 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 şi urină.

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Iscover**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi pe blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

Nu utilizaţi acest medicament dacă observaţi semne vizibile de deteriorare.

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

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Iscover**

Substanţa activă este clopidogrelul. Fiecare comprimat conţine clopidogrel 300 mg (sub formă de hidrogensulfat).

Celelalte componente sunt (vezi pct. 2 „Iscover conţine lactoză” şi „Iscover conţine ulei de ricin hidrogenat”):

* Nucleu: manitol (E421), ulei de ricin hidrogenat, celuloză microcristalină, macrogol 6000 şi hidroxipropilceluloză cu substituţie redusă,
* Film: lactoză monohidrat (zahărul din lapte), hipromeloză (E464), triacetină (E1518), oxid roşu de fer (E172) şi dioxid de titan (E171),
* Agent de poliare: ceară carnauba.

**Cum arată Iscover şi conţinutul ambalajului**

Comprimatele filmate de Iscover 300 mg sunt oblongi, de culoare roz, inscripţionate cu “300” pe o faţă şi “1332” pe cealaltă faţă. Iscover este ambalat în cutii din carton ce conţin 4x1, 10x1, 30x1 şi 100x1 comprimate în blistere din aluminiu/aluminiu perforate pentru eliberarea unei unităţi dozate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi fabricantul**

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă:

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franţa

Fabricantul:

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Franţa

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**Sanofi BelgiumTél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 | **Lietuva**Swixx Biopharma UABTel: +370 5 236 91 40 |
| **България**Swixx Biopharma EOODТел.: +359 (0)2 4942 480 | **Luxembourg/Luxemburg**Sanofi Belgium Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien) |
| **Česká republika**Sanofi s.r.o.Tel: +420 233 086 111 | **Magyarország**SANOFI-AVENTIS ZrtTel: +36 1 505 0050 |
| **Danmark**Sanofi A/STlf: +45 45 16 70 00 | **Malta**Sanofi S.r.l.Tel: +39 02 39394275 |
| **Deutschland**Sanofi-Aventis Deutschland GmbHTel.: 0800 52 52 010Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131 | **Nederland**Sanofi B.V.Tel: +31 20 245 4000 |
| **Eesti**Swixx Biopharma OÜ Tel: +372 640 10 30 | **Norge**sanofi-aventis Norge ASTlf: +47 67 10 71 00 |
| **Ελλάδα**Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕΤηλ: +30 210 900 16 00 | **Österreich**sanofi-aventis GmbHTel: +43 1 80 185 – 0 |
| **España**sanofi-aventis, S.A.Tel: +34 93 485 94 00 | **Polska**Sanofi Sp. z o.o.Tel: +48 22 280 00 00 |
| **France**Sanofi Winthrop IndustrieTél: 0 800 222 555Appel depuis l’étranger: +33 1 57 63 23 23 | **Portugal**Sanofi - Produtos Farmacêuticos, LdaTel: +351 21 35 89 400 |
| **Hrvatska**Swixx Biopharma d.o.o.Tel: +385 1 2078 500 | **România**Sanofi Romania SRLTel: +40 (0) 21 317 31 36 |
| **Ireland**sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFITel: +353 (0) 1 403 56 00 | **Slovenija**Swixx Biopharma d.o.o. Tel: +386 1 235 51 00 |
| **Ísland**Vistor hf.Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**Swixx Biopharma s.r.o.Tel: +421 2 208 33 600  |
| **Italia**Sanofi S.r.l.Tel: 800 536 389 | **Suomi/Finland**Sanofi OyPuh/Tel: +358 (0) 201 200 300 |
| **Κύπρος**C.A. Papaellinas Ltd.Τηλ: +357 22 741741 | **Sverige**Sanofi ABTel: +46 (0)8 634 50 00 |
| **Latvija**Swixx Biopharma SIA Tel: +371 6 616 47 50 | **United Kingdom (Northern Ireland)**sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFITel: +44 (0) 800 035 2525 |

**Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.**

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

1. *Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, and Diabetes mellitus diagnosis* - vârstă, tensiune arterială, caracteristici clinice, durată şi diagnostic de diabet zaharat [↑](#footnote-ref-1)
2. scala pentru accidentul vascular cerebral *National Institutes of Health Stroke* *Scale* [↑](#footnote-ref-2)