

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Medicamentul nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Clopidogrel Teva Pharma 75 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține clopidogrel 75 mg, sub formă de clorhidrat.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține ulei de ricin hidrogenat 13 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate de culoare roz, rotunde și ușor convexe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prevenirea accidentelor aterotrombotice

Clopidogrelul este indicat la:

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

Prevenirea accidentelor aterotrombotice și tromboembolice în fibrilația atrială

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

- Adulți și vârstnici

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

La pacienții cu sindrom coronarian acut:

- Sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q): tratamentul cu clopidogrel trebuie inițiat cu o doză de încărcare unică,

de 300 mg și apoi continuat cu o doză de 75 mg o dată pe zi (în asociere cu acid acetilsalicilic (AAS) 75-325 mg pe zi). Deoarece dozele mai mari de AAS au fost asociate cu un risc crescut de sângerare, se recomandă ca dozele de AAS să nu depășească 100 mg. Durata optimă a tratamentului nu a fost stabilită cu exactitate. Datele din studiile clinice susțin utilizarea sa până la 12 luni, iar beneficiul maxim a fost observat la 3 luni (vezi pct. 5.1).

- Infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST: clopidogrelul trebuie administrat în doză unică de 75 mg pe zi, pentru început sub formă de doză de încărcare de 300 mg, în asociere cu AAS și cu sau fără trombolitice. La pacienții cu vârsta peste 75 de ani, tratamentul cu clopidogrel trebuie inițiat fără doză de încărcare. Tratamentul asociat trebuie început cât de curând posibil după debutul simptomelor și continuat pentru cel puțin patru săptămâni. Beneficiul asocierii clopidogrelului cu AAS mai mult de patru săptămâni nu a fost studiat în acest context (vezi pct. 5.1).

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

Dacă este omisă o doză:

- În termen de mai puțin de 12 ore după ora stabilită: pacienții trebuie să ia doza imediat și apoi să ia următoarea doză la ora stabilită.
 - Pentru mai mult de 12 ore: pacienții trebuie să ia doza următoare la ora stabilită, iar doza nu trebuie dublată.
- Copii și adolescenți
Clopidogrelul nu trebuie utilizat la copii, din motive legate de probleme referitoare la eficacitate (vezi pct. 5.1).
 - Insuficiență renală
Experiența terapeutică la pacienții cu insuficiență renală este limitată (vezi pct. 4.4).
 - Insuficiență hepatică
Experiența terapeutică la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, care pot avea diateză hemoragică, este limitată (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Pentru administrare pe cale orală
Medicamentul poate fi administrat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Insuficiență hepatică severă.
- Leziune hemoragică evolutivă, cum sunt ulcerul gastro-duodenal sau hemoragia intracraniană.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tulburări hemoragice și hematologice

Din cauza riscului de sângerare și de reacții adverse hematologice, trebuie luată în considerare efectuarea promptă a hemogramei și/sau a altor teste adecvate, ori de câte ori apar simptome clinice care sugerează apariția sângerării în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8). Asemenea celorlalte antiagregante plachetare, clopidogrelul trebuie utilizat cu prudență la pacienții care pot prezenta un risc crescut de sângerare în caz de traumatism, intervenții chirurgicale sau în cadrul altor condiții patologice și la pacienții tratați cu AAS, heparină, inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa sau antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori ai COX-2, sau cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), sau cu alte medicamente asociate cu risc de sângerare cum este pentoxifilina (vezi pct. 4.5). Pacienții trebuie urmăriți atent pentru orice semne de sângerare, inclusiv

hemoragii oculte, în special în primele săptămâni de tratament și/sau după proceduri cardiologice invazive sau intervenții chirurgicale. Administrarea concomitentă de clopidogrel și anticoagulante orale nu este recomandată, deoarece această asociere poate crește intensitatea sângerărilor (vezi pct. 4.5).

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

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

Purpură trombotică trombocitopenică (PTT)

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

Hemofilie dobândită

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

Accident vascular cerebral ischemic recent

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

Citocromul P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

Substraturi ale CYP2C8

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

Reacții încrucișate între tienopiridine

Pacienții trebuie evaluați pentru antecedente personale de hipersensibilitate la tienopiridine (cum sunt clopidogrelul, ticlopidina, prasugrelul), deoarece au fost raportate reacții încrucișate între tienopiridine (vezi pct. 4.8). Tienopiridinele pot provoca reacții alergice ușoare până la severe, cum sunt erupțiile cutanate tranzitorii, angioedemul sau reacții încrucișate hematologice, cum sunt trombocitopenia și neutropenia. Pacienții care au dezvoltat anterior o reacție alergică și/sau o reacție hematologică la o

tienopiridină, pot prezenta un risc crescut de a dezvolta aceeași reacție sau o reacție diferită la o altă tienopiridină. Se recomandă supravegherea pacienților cu alergii cunoscute la tienopiridine, pentru apariția semnelor de hipersensibilitate.

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Excipienți

Acest medicament conține ulei de ricin hidrogenat, care poate provoca jenă gastrică și diaree.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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

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

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

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

Trombolitice: siguranța administrării concomitente de clopidogrel, trombolitice fibrinolitice sau nonfibrinolitice și heparine a fost evaluată la pacienții cu infarct miocardic acut. Incidența hemoragiilor semnificative clinic a fost similară cu cea observată în cazul administrării concomitente de AAS cu medicamente trombolitice și heparină (vezi pct. 4.8).

AINS: un studiu clinic efectuat la voluntari sănătoși a arătat că administrarea concomitentă de clopidogrel și naproxen crește frecvența hemoragiilor gastro-intestinale oculte. Cu toate acestea, în absența unor studii privind interacțiunile cu alte AINS, deocamdată nu este clar stabilit dacă riscul

hemoragiilor gastro-intestinale este crescut pentru toate AINS. Prin urmare, administrarea concomitentă de clopidogrel și AINS, inclusiv inhibitori ai COX-2, trebuie efectuată cu prudență (vezi pct. 4.4).

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

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

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

Inhibitori de pompă de protoni (IPP):

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

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

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

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

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

Alte medicamente:

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

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

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

Medicamente care sunt substraturi ale CYP2C8: la voluntarii sănătoși, s-a evidențiat faptul că clopidogrelul crește expunerea la repaglinidă. În studii *in vitro* s-a demonstrat că creșterea expunerii la

repaglinidă este determinată de inhibarea izoenzimei CYP2C8 de către metabolitul glucuronoconjugat al clopidogrelului. Din cauza riscului de creștere a concentrațiilor plasmatice, administrarea concomitentă a clopidogrelului cu medicamente eliminate, în principal, prin metabolizare pe calea CYP2C8 (de exemplu repaglinidă, paclitaxel) trebuie efectuată cu prudență (vezi pct. 4.4).

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

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

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

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

pentru grupul la care s-a administrat clopidogrel plus AAS și 6,3% pentru grupul la care s-a administrat placebo plus AAS.

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

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

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

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

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

Sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare, cu frecvență necunoscută*
Tulburări hematologice și limfatic		Trombocitopenie, leucopenie, eozinofilie	Neutropenie, inclusiv neutropenie severă	Purpură trombotică trombocitopenică (PTT) (vezi pct. 4.4), anemie aplastică, pancitopenie, agranulocitoză, trombocitopenie severă, hemofilie A dobândită, granulocitopenie, anemie
Tulburări ale sistemului imunitar				Boala serului, reacții anafilactice, hipersensibilitate încrucișată între tienopiridine (cum sunt ticlopidina, prasugrelul) (vezi pct. 4.4)*
Tulburări psihice				Halucinații, confuzie
Tulburări ale sistemului nervos		Hemoragie intracraniană (au fost raportate câteva cazuri cu evoluție letală), cefalee, parestezii,		Tulburări ale gustului

Sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare, cu frecvență necunoscută*
		amețeli		
Tulburări oculare		Hemoragie oculară (conjunctivală, intraoculară, retiniană)		
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij	
Tulburări vasculare	Hematom			Hemoragie gravă, hemoragie a plăgii operatorii, vasculită, hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Epistaxis			Hemoragie la nivelul tractului respirator (hemoptizie, hemoragie pulmonară), bronhospasm, pneumonită interstițială, pneumonie eozinofilică
Tulburări gastrointestinale	Hemoragie gastrointestinală, diaree, dureri abdominale, dispepsie	Ulcer gastric și duodenal, gastrită, vărsături, greață, constipație, flatulență	Hemoragie retroperitoneală	Hemoragie gastrointestinală și retroperitoneală cu evoluție letală, pancreatită, colită (inclusiv colită ulcerativă sau limfocitară), stomatită
Tulburări hepatobiliare				Insuficiență hepatică acută, hepatită, valori anormale ale testelor funcției hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Echimoze	Erupție cutanată, prurit, hemoragie cutanată (purpură)		Dermatită buloasă (necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens Johnson, eritem polimorf, pustuloză exantematoasă generalizată acută (PEGA)), angioedem, sindrom de hipersensibilitate la medicamente, erupție cutanată la medicamente, cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), erupții cutanate

Sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare, cu frecvență necunoscută*
				eritematoase sau exfoliative, urticarie, eczemă, lichen plan
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Ginecomastie	
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv				Hemoragii musculoscheletice (hemartroză), artrită, artralgie, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare		Hematurie		Glomerulonefrită, creșterea creatininemiei
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Sângerare la locul injectării			Febră
Investigații diagnostice		Prelungire a timpului de sângerare, scăderea numărului de neutrofile, scăderea numărului de trombocite		

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antitrombotice, antiagregante plachetare, exclusiv heparina, Codul ATC: B01AC-04.

Mecanism de acțiune

Clopidogrelul este un pro-medicament al cărui metabolit este un inhibitor al agregării plachetare. Clopidogrelul trebuie să fie metabolizat pe calea enzimelor CYP450 pentru a produce metabolitul activ care inhibă agregarea plachetară. Metabolitul activ al clopidogrelului inhibă selectiv legarea adenosin-difosfatului (ADP) de receptorul său plachetar P2Y₁₂ și activarea ulterioară mediată de către ADP a complexului glicoproteină GPIIb/IIIa, inhibând astfel agregarea plachetară. Datorită legării ireversibile, funcționalitatea trombocitelor expuse este afectată pentru tot restul duratei lor de viață (aproximativ 7-10 zile), iar refacerea funcției trombocitare normale are loc cu o viteză corespunzătoare duratei turnover-ului trombocitar. Agregarea plachetară indusă de alți agoniști decât ADP este, de asemenea, inhibată prin blocarea amplificării activării plachetare de către ADP eliberat.

Deoarece metabolitul activ este format pe calea enzimelor CYP450, dintre care unele prezintă polimorfism sau sunt inhibitate de către alte medicamente, nu toți pacienții vor avea un nivel 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 și a atins starea de echilibru între a 3-a și a 7-a zi. La starea de echilibru, doza zilnică de 75 mg a permis obținerea unui nivel mediu de inhibare cuprins între 40% și 60%. Agregarea plachetară și timpul de sângerare au revenit treptat la valorile inițiale, în general într-un interval de 5 zile după întreruperea tratamentului.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea clopidogrelului au fost evaluate în 5 studii dublu-orb, care au inclus peste 88000 de pacienți: studiul CAPRIE, care a comparat clopidogrelul cu AAS și studiile CURE, CLARITY, COMMIT și ACTIVE-A, care au comparat clopidogrelul cu placebo, ambele medicamente fiind administrate în asociere cu AAS și alte tratamente standard.

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

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

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

Într-o analiză pe subgrupe după criteriul de înrolare (infarct miocardic, accident vascular cerebral ischemic, arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare), beneficiul observat a fost mai mare (atingând semnificație statistică pentru p=0,003) la pacienții înrolați pentru arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare (în special la cei care au avut în antecedente și un infarct miocardic) (RRR = 23,7%; ÎI: 8,9 - 36,2), și mai mic (nesemnificativ diferit față de AAS) la pacienții înrolați pentru accident vascular cerebral (RRR = 7,3%; ÎI: -5,7 - 18,7 [p=0,258]). La pacienții înrolați în studio având ca singur criteriu infarctul miocardic recent, rezultatul cu clopidogrel a fost numeric inferior,

dar diferența nu a fost semnificativă statistic, față de cel obținut cu AAS (RRR = -4,0%; ÎI: -22,5 - 11,7 [p=0,639]). În plus, o analiză pe subgrupe de vârstă a sugerat că beneficiul cu clopidogrel la pacienții cu vârsta peste 75 de ani ar fi mai mic decât cel observat la pacienții cu vârsta sub 75 de ani.

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

Sindrom coronarian acut

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

Numărul de pacienți care au prezentat unul dintre evenimentele componente ale criteriului final principal al studiului [deces de cauză cardiovasculară (CV), infarct miocardic (IM) sau accident vascular cerebral] a fost de 582 (9,3%) în grupul tratat cu clopidogrel și de 719 (11,4%) în grupul la care s-a administrat placebo, ceea ce corespunde unei reduceri a riscului relativ (RRR) de 20% (ÎI 95%: 10% - 28%; p=0,0009) în favoarea grupului tratat cu clopidogrel [(reducerea riscului relativ de 17% la pacienții tratați în mod conservator, de 29% la pacienții cu angioplastie coronariană transluminală percutană (PTCA) cu sau fără stent și de 10% la cei cu by-pass coronarian (*coronary artery bypass graft* CABG)]. Apariția de noi evenimente cardiovasculare (criteriul final principal de evaluare) a fost prevenită, cu o reducere a riscului relativ de 22% (ÎI: 8,6 - 33,4), 32% (ÎI: 12,8 - 46,4), 4% (ÎI: -26,9 - 26,7), 6% (ÎI: -33,5 - 34,3) și 14% (ÎI: -31,6 - 44,2) pe parcursul următoarelor intervale: 0-1 lună, 1-3 luni, 3-6 luni, 6-9 luni, respectiv 9-12 luni. Astfel, după a 3-a lună de tratament, beneficiul observat în grupul clopidogrel + AAS nu a crescut suplimentar, în timp ce riscul hemoragic a persistat (vezi pct. 4.4).

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

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

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

de evaluare (deces de cauză CV, IM, accident vascular cerebral) și, de asemenea, o RRR semnificativă de 23,9% în ceea ce privește al doilea criteriu final principal compus de evaluare (deces de cauză CV, IM, accident vascular cerebral sau ischemie refractară). În plus, profilul de siguranță al clopidogrelului la această subpopulație de pacienți nu a ridicat nicio problemă deosebită. Prin urmare, rezultatele în acest subset sunt în acord cu rezultatele globale ale studiului.

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

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

Studiul CLARITY a inclus 3491 de pacienți care s-au prezentat în primele 12 ore de la debutul unui IM cu supradenivelare de segment ST și au fost programați pentru tratament trombolitic. Pacienților li s-a administrat clopidogrel (doză de încărcare de 300 mg, urmată de 75 mg pe zi, n=1752) sau placebo (n=1739), ambele în asociere cu AAS (150 până la 325 mg ca doză de încărcare, urmată de 75 până la 162 mg pe zi), un medicament fibrinolitik și, după caz, o heparină. Pacienții au fost urmăriți timp de 30 de zile. Criteriul final principal compus a fost apariția pe angiograma de la externare a arterei ocluzionate, implicate în infarct sau decesul sau IM recurent înainte de angiografia coronariană. La pacienții la care nu s-a efectuat angiografie, criteriul final principal a fost decesul sau infarctul miocardic recurent până în ziua 8 sau până la externare. Populația de pacienți a inclus 19,7% femei și 29,2% pacienți ≥ 65 de ani. În total, 99,7% din pacienți au fost tratați cu fibrinolitice (fibrino-specifice: 68,7% și nonfibrino-specifice 31,1%), 89,9% cu o heparină, 78,7% cu beta-blocante, 54,7% cu inhibitori ai ECA și 63% cu statine.

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

Studiul COMMIT, cu proiect factorial 2x2, a inclus 45852 de pacienți care s-au prezentat în primele 24 de ore de la debutul simptomelor de IM suspectat, susținut de modificări ECG (adică supradenivelare de segment ST, subdenivelare de segment ST sau bloc de ramură stângă). Pacienților li s-a administrat clopidogrel (75 mg pe zi, n=22961) sau placebo (n=22891), în asociere cu AAS (162 mg pe zi), timp de 28 de zile sau până la externare. Criteriile finale principale compuse de evaluare au fost decesul de orice cauză și prima apariție a reinfarctării, a accidentului vascular cerebral sau a decesului. Populația a inclus 27,8% femei, 58,4% pacienți ≥ 60 de ani (26% ≥ 70 de ani) și 54,5% pacienți tratați cu fibrinolitice.

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

Fibrilație atrială

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

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

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

Pacienții randomizați în cadrul programului ACTIVE au fost cei care aveau FA documentată, de exemplu fie FA permanentă sau cel puțin 2 episoade de FA intermitentă în ultimele 6 luni, și care au avut cel puțin unul dintre următorii factori de risc: vârsta ≥ 75 ani sau vârsta cuprinsă între 55 și 74 ani și, fie diabet zaharat care necesită tratament medicamentos sau IM în antecedente, documentat, sau boală coronariană documentată; tratați pentru hipertensiune arterială; accident vascular cerebral în antecedente, accident ischemic tranzitor (AIT) sau embolus sistemic non-SNC; disfuncție ventriculară stângă cu fracția de ejeție a ventriculului stâng $< 45\%$; sau arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare dovedită. Valoarea medie a scorului CHADS₂ a fost 2,9 (interval 0-6).

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

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

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

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

Copii și adolescenți

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

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

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

Distribuție

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

Metabolizare

Clopidogrelul este metabolizat în proporție mare la nivelul ficatului. *In vitro* și *in vivo*, clopidogrelul este metabolizat în funcție de două căi metabolice principale: una mediată de către esteraze și care duce prin hidroliză la derivatul carboxilic inactiv (85% dintre metaboliții circulanți), iar cealaltă mediată de enzimele citocromului P450. Clopidogrelul este mai întâi metabolizat la produsul intermediar 2-oxo-clopidogrel. Metabolismul ulterior la metabolitul intermediar 2-oxo-clopidogrel duce la formarea metabolitului activ, un derivat tiolic al clopidogrelului. Metabolitul activ se formează, în principal, pe calea CYP2C19, cu contribuția altor câtorva enzime CYP, inclusiv CYP1A2, CYP2B6 și CYP3A4. Metabolitul tiolic activ care a fost izolat *in vitro*, se leagă rapid și ireversibil de receptorii plachetari, inhibând astfel agregarea plachetară.

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

Eliminare

La om, după administrarea orală a unei doze de clopidogrel marcat cu ^{14}C , aproximativ 50% din doză s-a eliminat prin urină și aproximativ 46% prin fecale, într-un interval de 120 de ore după administrare. După administrarea pe cale orală a unei doze unice de 75 mg, clopidogrelul are un timp de înjumătățire de aproximativ 6 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru

principalul metabolit circulant (inactiv) a fost de 8 ore, atât după administrarea unei doze unice, cât și după administrarea de doze repetate.

Farmacogenetică

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

Alela CYP2C19*1 corespunde metabolizării complete, în timp ce alelele CYP2C19*2 și CYP2C19*3 sunt nefuncționale. Alelele CYP2C19*2 și CYP2C19*3 reprezintă majoritatea alelelor cu funcție redusă la metabolizatorii cu activitate lentă caucazieni (85%) și asiatici (99%). Celelalte alele asociate cu metabolizare absentă sau redusă sunt mai puțin frecvente și includ CYP2C19*4, *5, *6, *7 și *8. Un pacient cu status de metabolizator cu activitate lentă va avea două alele cu funcție pierdută așa cum se definește mai sus. Frecvențele publicate pentru genotipurile metabolizatorilor cu activitate lentă pe calea CYP2C19 sunt de aproximativ 2% pentru caucazieni, 4% pentru populația de culoare și 14% pentru chinezi. Sunt disponibile teste pentru a identifica genotipul CYP2C19 al pacientului.

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

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

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

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

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

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

Niciuna dintre aceste analize nu a avut dimensiunile adecvate pentru a identifica diferențe în răspunsul metabolizatorilor cu activitate lentă.

Grupe speciale de pacienți

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

Insuficiență renală

După administrarea repetată a dozei de 75 mg pe zi la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei între 5 și 15 ml/min), inhibarea agregării plachetare ADP-induse a fost mai mică (25%) decât cea observată la subiecții sănătoși, totuși, prelungirea timpului de sângerare a fost similară celei înregistrate la subiecții sănătoși cărora li s-a administrat o doză de 75 mg de clopidogrel pe zi. În plus, toleranța clinică a fost bună la toți pacienții.

Insuficiență hepatică

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

Rasă

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Celuloză microcristalină
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Crospovidonă (tip A)
Macrogol 6000
Ulei de ricin hidrogenat

Film:

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fier (E172)
Oxid galben de fier (E172)
Talc
Macrogol 3000

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din OPA/Al/PVC-Al în cutii din carton, conținând 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 și 100 de comprimate filmate.

Blistere perforate pentru eliberarea unei unități de dozare din OPA/Al/PVC în cutii de carton, conținând 28 x1 și 50x1 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/561/001	Blistere din OPA/Al/PVC-Al în cutii din carton, conținând 7 comprimate filmate
EU/1/09/561/002	Blistere din OPA/Al/PVC-Al în cutii din carton, conținând 14 comprimate filmate
EU/1/09/561/003	Blistere din OPA/Al/PVC-Al în cutii din carton, conținând 28 comprimate filmate
EU/1/09/561/004	Blistere din OPA/Al/PVC-Al în cutii din carton, conținând 30 comprimate filmate
EU/1/09/561/005	Blistere din OPA/Al/PVC-Al în cutii din carton, conținând 50 comprimate filmate
EU/1/09/561/006	Blistere din OPA/Al/PVC-Al în cutii din carton, conținând 56 comprimate filmate
EU/1/09/561/007	Blistere din OPA/Al/PVC-Al în cutii din carton, conținând 84 comprimate filmate
EU/1/09/561/008	Blistere din OPA/Al/PVC-Al în cutii din carton, conținând 100 comprimate filmate
EU/1/09/561/009	Blistere din OPA/Al/PVC-Al în cutii din carton, conținând 7 comprimate filmate
EU/1/09/561/010	Blistere perforate pentru eliberarea unei unități de dozare din OPA/Al/PVC-Al în cutii din carton, conținând 28 x1 comprimate filmate
EU/1/09/561/011	Blistere perforate pentru eliberarea unei unități de dozare din OPA/Al/PVC-Al în cutii din carton, conținând 50 x1 comprimate filmate

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări : 21 Septembrie 2009

Data ultimei reînnoiri: 8 Mai 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

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

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Germania

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Olanda

Prospectul medicamentului trebuie să precizeze numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea lotului respectiv.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Programul de depunere a RPAS pentru Clopidogrel Teva Pharma trebuie să urmeze programul RPAS-ului pentru medicamentul de referință.

- **Sistemul de farmacovigilență**

DAPP trebuie să asigure că sistemul de farmacovigilență, prezentat în Modulul 1.8.1 al Cererii de autorizare de punere pe piață, este implementat și funcțional înaintea și în timpul existenței medicamentului pe piață.

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

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

Planul de management al riscului nu a fost depus. Cererea înaintată se bazează pe un medicament de referință, pentru care nu au fost identificate probleme de siguranță care să necesite activități adiționale de minimizare ale riscului.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Clopidogrel Teva Pharma 75 mg comprimate filmate

Clopidogrel

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține clopidogrel 75 mg, sub formă de clorhidrat.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține ulei de ricin hidrogenat.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 comprimate filmate

14 comprimate filmate

28 comprimate filmate

30 comprimate filmate

50 comprimate filmate

56 comprimate filmate

84 comprimate filmate

90 comprimate filmate

100 comprimate filmate

28x1 comprimate filmate

50x1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi ferit de umiditate și lumină.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/561/001	7 comprimate filmate
EU/1/09/561/002	14 comprimate filmate
EU/1/09/561/003	28 comprimate filmate
EU/1/09/561/004	30 comprimate filmate
EU/1/09/561/005	50 comprimate filmate
EU/1/09/561/006	56 comprimate filmate
EU/1/09/561/007	84 comprimate filmate
EU/1/09/561/008	90 comprimate filmate
EU/1/09/561/009	100 comprimate filmate
EU/1/09/561/010	28x1 comprimate filmate
EU/1/09/561/011	50x1 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

Clopidogrel Teva Pharma 75 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER

BLISTER (7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 100, 50x1 comprimate filmate)
--

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Clopidogrel Teva Pharma 75 mg comprimate filmate

Clopidogrel

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ
--

Teva B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

Medicamentul nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER

BLISTER (28x1 comprimate filmate)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Clopidogrel Teva Pharma 75 mg comprimate filmate

Clopidogrel

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

Zilele din calendar

Lu

Ma

Mi

Jo

Vi

Sb

Du

Medicamentul nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru utilizator

Clopidogrel Teva Pharma mg comprimate filmate Clopidogrel

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

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, inclusiv orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

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

1. Ce este Clopidogrel Teva Pharma și pentru ce se utilizează

Clopidogrel Teva Pharma conține clopidogrel și aparține unei clase de medicamente numite antiagregante plachetare. Trombocitele (plachetele sanguine) sunt elemente circulante foarte mici din sânge, care se alipesc (se agregă) în timpul formării unui cheag de sânge. Prevenind această agregare, medicamentele antiagregante plachetare scad riscul de formare a cheagurilor de sânge (proces numit tromboză).

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

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

- dumneavoastră aveți o boală caracterizată prin rigidizarea arterelor (cunoscută și sub numele de ateroscleroză) și
- dumneavoastră ați avut deja o criză de inimă, un accident vascular cerebral sau aveți o boală cunoscută sub numele de arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare sau
- dumneavoastră ați avut o durere toracică severă, cunoscută sub numele de „angină pectorală instabilă” sau „infarct miocardic” (criză de inimă). Pentru tratamentul acestei afecțiuni, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă fi implantat un stent în artera blocată sau îngustată pentru a restabili fluxul de sânge eficient. Medicul dumneavoastră trebuie să vă prescrie și acid acetilsalicilic (o substanță prezentă în numeroase medicamente utilizate pentru a calma durerea și a reduce febra, precum și pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge).
- dumneavoastră aveți bătăi neregulate ale inimii, o afecțiune numită “fibrilație atrială” și nu puteți lua medicamente cunoscute sub denumirea de “anticoagulante orale” (antagoniști ai vitaminei K), care previn formarea unor noi cheaguri de sânge și previn creșterea cheagurilor de sânge existente. Trebuie să fiți deja informat că “anticoagulantele orale” sunt mult mai eficiente pentru această afecțiune față de acidul acetilsalicilic sau față de utilizarea Clopidogrel Teva Pharma în asociere cu acid acetilsalicilic. Medicul dumneavoastră v-a prescris Clopidogrel Teva

Pharma plus acid acetilsalicilic dacă nu puteți lua “anticoagulante orale” și nu prezentați un risc major de sângerare.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Clopidogrel Teva Pharma

Nu luați Clopidogrel Teva Pharma:

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

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

Atenționări și precauții

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

- dacă aveți risc de sângerare, ca de exemplu:
 - aveți o afecțiune care poate determina sângerare internă (cum este ulcerul gastric).
 - aveți o tulburare de coagulare, care vă predispune la sângerare internă (sângerare în interiorul oricărui țesut, organ sau articulație).
 - ați avut recent un traumatism grav.
 - vi s-a efectuat recent o intervenție chirurgicală (inclusiv stomatologică).
 - vi se va efectua o intervenție chirurgicală (inclusiv stomatologică) în următoarele 7 zile
- dacă ați avut un cheag de sânge într-o arteră din creier (accident vascular cerebral ischemic) în ultimele 7 zile.
- dacă aveți o afecțiune a ficatului sau a rinichilor.
- dacă ați făcut alergii sau ați avut o reacție la orice medicament utilizat pentru a trata boala dumneavoastră.

În timp ce urmați tratament cu Clopidogrel Teva Pharma:

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

Copii și adolescenți

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

Clopidogrel Teva Pharma împreună cu alte medicamente

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

Anumite alte medicamente pot influența efectele Clopidogrel Teva Pharma sau invers.

Trebuie să spuneți cu precizie medicului dumneavoastră dacă utilizați:

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

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

Sarcina și alăptarea

Este preferabil să nu luați acest medicament în cursul sarcinii.

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

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu acest medicament.

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

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Clopidogrel Teva Pharma conține ulei de ricin hidrogenat

Acesta poate provoca jenă gastrică și diaree.

3. Cum să luați Clopidogrel Teva Pharma

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

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

Dacă ați avut o durere toracică severă (angină pectorală instabilă sau criză de inimă), medicul dumneavoastră vă poate prescrie 300 mg de Clopidogrel Teva Pharma (4 comprimate a 75 mg) o dată, la începutul tratamentului. Apoi, doza recomandată este de un comprimat de Clopidogrel Teva Pharma a 75 mg pe zi, așa cum este descris mai sus.

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

Dacă luați mai mult Clopidogrel Teva Pharma decât trebuie

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

Dacă uitați să luați Clopidogrel Teva Pharma

Dacă uitați să luați o doză de Clopidogrel Teva Pharma, dar vă amintiți în mai puțin de 12 ore, luați imediat comprimatul dumneavoastră și apoi luați următorul comprimat la ora obișnuită.

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

În cazul ambalajului tip calendar de 28x1 comprimate, puteți verifica ultima zi în care ați luat un comprimat Clopidogrel Teva Pharma uitându-vă pe calendarul imprimat pe spatele blisterului.

Dacă încetați să luați Clopidogrel Teva Pharma

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

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

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

4. Reacții adverse posibile

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

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă apar:

- febră, semne de infecție sau oboseală pronunțată. Acestea pot fi determinate de scăderea numărului anumitor celule de sânge, care apare în cazuri rare.
- semne de tulburări ale ficatului, cum sunt îngălbenire a pielii și/sau a albului ochilor (icter), asociată sau nu cu sângerare, care poate să apară sub piele sub forma unor pete roșii punctiforme, și/sau confuzie (vezi pct. 2 „Atenționări și precauții”).
- umflarea mucoasei bucale sau manifestări la nivelul pielii, cum sunt erupții trecătoare și mâncărime, vezicule pe piele. Acestea pot fi semnele unei reacții alergice.

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

Dacă aveți sângerări prelungite în timp ce luați Clopidogrel Teva Pharma

Dacă vă tăiați sau vă răniți, oprirea sângerării poate să necesite mai mult timp decât de obicei. Acest fapt este legat de modul în care acționează medicamentul dumneavoastră, deoarece el previne formarea cheagurilor de sânge. În cazul tăieturilor sau rănilor superficiale, de exemplu cele din timpul bărbieritului, nu trebuie să vă îngrijorați. Cu toate acestea, dacă sunteți îngrijorat în legătură cu

sângerarea pe care o aveți, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră (vezi pct. 2 „Atenționări și precauții”).

Alte reacții adverse includ:

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

Diaree, durere abdominală, indigestie sau arsuri în capul pieptului.

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

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

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

Vertij, mărirea sânilor la bărbați.

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

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

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

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Clopidogrel Teva Pharma

Nu lăsați acest medicament la vedere și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi ferit de umiditate și lumină.

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Clopidogrel Teva Pharma

Substanța activă este clopidogrel. Fiecare comprimat filmat conține clopidogrel 75 mg, sub formă de clorhidrat.

Celelalte componente sunt (vezi pct. 2 „Clopidogrel Teva Pharma conține ulei de ricin hidrogenat”):

- Nucleu: celuloză microcristalină, dioxid de siliciu coloidal anhidru, crospovidonă (tip A), macrogol 6000 și ulei de ricin hidrogenat.

- Film: alcool polivinilic, dioxid de titan (E171), oxid roșu de fer (E172), oxid galben de fer (E172), talc și macrogol 3000.

Cum arată Clopidogrel Teva Pharma și conținutul ambalajului

Comprimate filmate sunt de culoare roz, rotunde și ușor convexe.

Cutie cu blistere a 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 și 100 comprimate filmate sau cutii cu blistere perforate pentru eliberarea unei unități de dozare a 28x1 și 50x1 comprimate filmate.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Olanda

Fabricanți

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Germania

Pharmachemie B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Olanda

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A. /AG

Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"

Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД

Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH

Allemagne/Deutschland

Tel/Tel: +49 731 402 02

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.

Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S

Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland

L-Irlanda

Tel: +353 51 321740

Deutschland

TEVA GmbH

Tel: (+49) 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 800 0228400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech

Eesti filiaal

Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS

Tlf: 47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.

Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH

Tel: +43/1/97007-0

España

TEVA PHARMA, S.L.U

Tel: +(34) 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

Tel.: +(48) 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l
Tel: +(39) 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44(0) 1977 628500

Acest prospect a fost revizuit în

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