

## **ANEXA I**

### **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Clopidogrel Viatris 75 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 2,5 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

**Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare roz.**

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

*Prevenirea secundară a accidentelor aterotrombotice*

Clopidogrelul este indicat la:

- Pacienți adulți cu infarct miocardic (anterior cu câteva zile, dar mai recent de 35 de zile), accident vascular cerebral ischemic (mai vechi de 7 zile, dar mai recent de 6 luni) sau arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare dovedită.
- Pacienți adulți cu sindrom coronarian acut:
  - Sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q), inclusiv pacienți supuși implantării de stent după intervenție coronariană percutanată în asociere cu acid acetilsalicilic (AAS).
  - Infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST, în asociere cu AAS, la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale coronariene percutanate (inclusiv pacienții supuși implantării de stent) sau tratați 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 ABCD<sup>1</sup>  $\geq 4$ ) sau cu AVC ischemic minor (NIHSS<sup>2</sup>  $\leq 3$ ), în decurs de 24 ore fie de la evenimentul de AIT, fie de la evenimentul de AVC ischemic.

---

<sup>1</sup> Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, and Diabetes mellitus diagnosis - vârstă, tensiune arterială, caracteristici clinice, durată și diagnostic de diabet zaharat

<sup>2</sup> scala pentru accidentul vascular cerebral National Institutes of Health Stroke Scale

#### *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 de 300 mg sau 600 mg. La pacienții cu vârsta sub 75 ani, atunci când se intenționează efectuarea intervenției coronariene 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 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:
  - 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 și cu sau fără trombolitice. La pacienții cu vârsta peste 75 de ani tratați medical, 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).
  - Atunci când se intenționează efectuarea intervenției coronariene percutanate (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  $\geq 75$  de ani doza de încărcare de 600 mg trebuie administrată cu precauție (vezi pct. 4.4).
    - Doza de încărcare de 300 mg 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).

Pacienți adulți cu AIT cu risc moderat până la crescut sau cu AVC ischemic minor:

La pacienții adulți cu AIT cu risc moderat până la crescut (scor ABCD2  $\geq 4$ ) sau cu AVC ischemic minor (NIHSS  $\leq 3$ ), trebuie administrată o doză de încărcare de 300 mg clopidogrel, urmată de o doză de 75 mg clopidogrel administrată o dată pe zi, și AAS (75 mg – 100 mg o dată pe zi). Tratamentul cu clopidogrel și AAS trebuie inițiat în decurs de 24 ore de la eveniment și continuat timp de 21 zile, urmat de monoterapie antiagregantă plachetară.

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.

#### 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 de ani atunci când se intenționează efectuarea intervenției coronariene percutanate (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 de 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  $\geq$  75 de ani, doza de încărcare de 600 mg trebuie administrată cu precauție (vezi pct. 4.4).

- 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. 2 sau 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 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). 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 anticoagulate orale nu este recomandată, deoarece această asociere poate crește intensitatea sângerărilor (vezi pct. 4.5).

Dacă pacientul urmează să fie supus unei intervenții chirurgicale programate, iar efectul antiagregant plachetar este temporar nedorit, 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).

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  $\geq 75$  ani, din cauza unui risc crescut de sângerare la această grupă de pacienți.

Din cauza datelor clinice limitate la pacienții cu vârsta  $\geq 75$  de ani cu ICP STEMI și a riscului crescut de sângerare, utilizarea dozei de încărcare de 600 mg 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 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*

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

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

Este de așteptat 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 inductorii puternici ai CYP2C19 (vezi pct. 4.5).

#### *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*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Interacțiuni cu alte medicamente:*

##### **Inductori ai CYP2C19**

Deoarece clopidogrelul este metabolizat parțial prin intermediul CYP2C19 în metabolitul său activ, este de așteptat 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 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 la aceeași oră ca și clopidogrelul, fie într-un interval de 12 ore între administrările celor două medicamente, a scăzut expunerea la metabolitul activ cu 45% (pentru doza de încărcare) și 40% (pentru doza de întreținere). Scăderea a fost asociată cu o reducere de 39% (pentru doza de încărcare) și 21% (pentru doza de întreținere) a inhibării agregării plachetare. Este de așteptat ca esomeprazolul să aibă o interacțiune similară cu clopidogrelul.

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

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

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

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

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 semnificativă 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 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 aterosclerotică. Cu toate acestea, pacienților incluși în studiile clinice cu clopidogrel li s-au administrat concomitent numeroase medicamente, inclusiv diuretice, beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocante ale canalelor de calciu, hipocolesterolemizante, vasodilatatoare coronariene, antidiabetice (inclusiv insulina), antiepileptice și inhibitori ai GP IIb/IIIa, fără manifestarea unor interacțiuni medicamentoase semnificative clinic.

Similar altor inhibitori ai P2Y<sub>12</sub> 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 (C<sub>max</sub>) expunerea pacienților la rosuvastatină, iar după administrarea repetată a unei doze de 75 mg clopidogrel, crește de 1,4 ori (ASC), fără efect asupra C<sub>max</sub>.

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

##### *Sarcina*

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

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

##### *Alăptarea*

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

##### *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 influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

##### *Rezumatul profilului de siguranță*

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

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

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

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

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

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

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

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, IÎ 95% 2,05 - 3,16,  $p < 0,0001$ ).

##### *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.

<b>Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare, cu frecvență necunoscută*</b>
Tulburări hematologice și limfatic		Trombocitopenie, leucopenie, eozinofilie	Neutropenie, inclusiv neutropenia severă	Purpură trombotică trombocitopenică (PTT) (vezi pct. 4.4), anemie aplastică, pancitopenie, agranulocitoză, trombocitopenie severă, hemofilie A dobândită, granulocitopenie, anemie
Tulburări cardiace				Sindromul Kounis (angină vasospastică alergică/infarct miocardic alergic) în contextul unei reacții de hipersensibilitate provocată de clopidogrel*
Tulburări ale sistemului imunitar				Boala serului, reacții anafilactice, hipersensibilitate încrucișată între tienopiridine (cum sunt ticlopidina, prasugrelul) (vezi pct. 4.4)*, sindrom insulinar autoimun, care poate duce la hipoglicemie severă, în special la pacienții cu subtipul HLA DRA4 (mai frecvent la populația japoneză)*
Tulburări psihice				Halucinații, confuzie
Tulburări ale sistemului nervos		Hemoragie intracraniană (au fost raportate câteva cazuri cu evoluție letală), cefalee, parestezii, amețeli		Tulburări ale gustului, ageuzie (pierderea simțului gustativ)
Tulburări oculare		Hemoragie oculară (conjunctivală, intraoculară, retiniană)		
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij	
Tulburări vasculare	Hematom			Hemoragie gravă, hemoragie a plăgii operatorii, vasculită, hipotensiune arterială

<b>Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare, cu frecvență necunoscută*</b>
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Epistaxis			Hemoragie la nivelul tractului respirator (hemoptizie, hemoragie pulmonară), bronhospasm, pneumonită interstițială, pneumonie eozinofilică
Tulburări gastro-intestinale	Hemoragie gastro-intestinală, diaree, dureri abdominale, dispepsie	Ulcer gastric și duodenal, gastrită, vărsături, greață, constipație, flatulență	Hemoragie retroperitoneală	Hemoragie gastro-intestinală și retroperitoneală cu evoluție letală, pancreatită, colită (inclusiv colită ulcerativă sau limfocitară), stomatită
Tulburări hepatobiliare				Insuficiență hepatică acută, hepatită, valori anormale ale testelor funcției hepatice
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 eritematoase sau exfoliative, urticarie, eczemă, lichen plan
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Ginecomastie	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				Hemoragii musculo-scheletice (hemartroză), artrită, artralgie, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare		Hematurie		Glomerulonefrită, creșterea creatininemiei

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare, cu frecvență necunoscută*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Sângerare la locul injectării			Febră
Investigații diagnostice		Prelungire a timpului de sângerare, scăderea numărului de neutrofile, scăderea numărului de trombocite		

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

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

#### 4.9 Supradozaj

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

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

### 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

#### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: 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 P2Y<sub>12</sub> 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 100000 de pacienți: studiul CAPRIE, care a comparat clopidogrelul cu AAS și studiile CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT și ACTIVE-A, care au comparat clopidogrelul cu placebo, ambele medicamente fiind administrate în asociere cu AAS și alte tratamente standard.

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

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

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

Într-o analiză pe subgrupe după criteriul de înrolare (infarct miocardic, accident vascular cerebral ischemic, arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare), beneficiul observat a fost mai pronunțat (atingând semnificație statistică pentru  $p=0,003$ ) la pacienții înrolați pentru arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare (în special la cei care au avut în antecedente și un infarct miocardic) (RRR = 23,7%; ÎI: 8,9 - 36,2), și mai mic (nesemnificativ diferit față de AAS) la pacienții înrolați pentru accident vascular cerebral (RRR = 7,3%; ÎI: -5,7 - 18,7 [ $p=0,258$ ]). La pacienții înrolați în studiu având ca singur criteriu infarctul miocardic recent, rezultatul cu clopidogrel a fost numeric inferior, dar diferența nu a fost semnificativă statistic, față de cel obținut cu AAS (RRR = -4,0%; ÎI: -22,5 - 11,7 [ $p=0,639$ ]). În plus, o analiză pe subgrupe de vârstă a sugerat că beneficiul cu clopidogrel la pacienții cu vârsta peste 75 de ani ar fi mai mic decât cel observat la pacienții cu vârsta sub 75 de ani.

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

### *Sindrom coronarian acut*

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

antagoniști ai receptorilor GP IIb/IIIa. Tratamentul cu heparină a fost administrat la peste 90% dintre pacienți și riscul relativ de sângerare între clopidogrel și placebo nu a fost influențat semnificativ de tratamentul concomitent cu heparină.

Numărul de pacienți care au prezentat unul dintre evenimentele componente ale obiectivului final principal al studiului [deces de cauză cardiovasculară (CV), infarct miocardic (IM) sau accident vascular cerebral] a fost de 582 (9,3%) în grupul tratat cu clopidogrel și de 719 (11,4%) în grupul la care s-a administrat placebo, ceea ce corespunde unei reduceri a riscului relativ (RRR) de 20% (ÎI 95%: 10% - 28%;  $p=0,00009$ ) în favoarea grupului tratat cu clopidogrel [(reducerea riscului relativ de 17% la pacienții tratați în mod conservator, de 29% la pacienții cu angioplastie coronariană transluminală percutanată (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 obiectivului 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 co-principal de evaluare (deces de cauză CV, IM, accident vascular cerebral) și, de asemenea, o RRR semnificativă de 23,9% în ceea ce privește al doilea criteriu final co-principal de evaluare (deces de cauză CV, IM, accident vascular cerebral sau ischemie refractară). În plus, profilul de siguranță al clopidogrelului la această subpopulație de pacienți nu a ridicat nicio problemă deosebită. Prin urmare, rezultatele în acest subset sunt în acord cu rezultatele globale ale studiului.

Beneficiul observat cu clopidogrel a fost independent de alte tratamente cardiovasculare administrate în faza acută sau pe termen lung (cum sunt: heparină/heparină cu masă moleculară mică, antagoniști ai GP IIb/IIIa, hipolipemianți, 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).

#### Infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST

La pacienții cu IM acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI), siguranța și 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) 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 asocieră cu AAS (150 până la 325 mg ca doză de încărcare, urmată de 75 până la

162 mg pe zi), un medicament fibrinolitic și, după caz, o heparină. Pacienții au fost urmăriți timp de 30 de zile. Obiectivul final principal combinat a fost apariția pe angiograma de la externare a arterei ocluzionate, implicate în infarct sau decesul sau IM recurent înainte de angiografia coronariană. La pacienții la care nu s-a efectuat angiografie, obiectivul final principal a fost decesul sau infarctul miocardic recurent până în ziua 8 sau până la externare. Populația de pacienți a inclus 19,7% femei și 29,2% pacienți  $\geq 65$  de ani. În total, 99,7% din pacienți au fost tratați cu fibrinolitice (fibrino-specifice: 68,7% și fibrino-nespecifice 31,1%), 89,5% 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 obiectivul 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 (Î 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 fibrinolitic sau de heparină utilizat.

Analiza de subgrup **CLARITY ICP** a inclus 1 863 de pacienți cu STEMI care au fost supuși ICP. Pacienții 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; Î 95%: 0,35-0,85;  $p = 0,008$ ). Pacienții 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; Î 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 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 asocierie cu AAS (162 mg pe zi), timp de 28 de zile sau până la externare. Obiectivele finale principale de evaluare coroborate au fost decesul de orice cauză și prima apariție a unui eveniment de reinfarctizare, a accident vascular cerebral sau deces. Populația a inclus 27,8% femei, 58,4% pacienți  $\geq 60$  de ani (26%  $\geq 70$  de ani) și 54,5% pacienți 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.

#### 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 25 086 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



24 835 de pacienți înrolați cu SCA au fost supuși unei angiografii coronariene și 17 263 au beneficiat de ICP. Dintre cei 17 263 de pacienți tratați cu ICP, în comparație cu doza standard, clopidogrelul în doză dublă a redus rata criteriului final primar de evaluare (3,9% față de 4,5% RR ajustat = 0,86, ÎI 95% 0,74 - 0,99,  $p = 0,039$ ) și tromboza de stent semnificativ redusă (1,6% față de 2,3%, RR: 0,68; ÎI 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, ÎI 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  $\geq 75$  de ani și la pacienții cu vârsta  $< 75$  de 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 ( $52,1 \pm 9,5\%$  față de  $48,8 \pm 11,3\%$ ,  $p = 0,026$ ) 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 3 311 pacienți din studiul principal ( $n = 1153$ ; grupul cu doza de încărcare de 300 mg;  $n = 2 158$ ; grupul cu doza de încărcare de 600 mg) înainte de cateterizarea cardiacă urmată de o doză de 75 mg/zi timp de  $\geq 6$  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 [ÎI 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 2 116 pacienți pentru a li se administra o doză de încărcare de 300 mg clopidogrel ( $n = 1 053$ ) sau placebo ( $n = 1 063$ ) 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%, ÎI 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 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 1 443 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; ÎI 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; ÎI 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 P2Y<sub>12</sub> în sindromul coronarian acut

Schimbarea tratamentului de la un inhibitor mai puternic al receptorului P2Y<sub>12</sub> 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 și TROPICAL-ACS – cu date despre evoluția clinică..

Beneficiul clinic furnizat de inhibitorii mai puternici ai P2Y<sub>12</sub> ticagrelor și prasugrel, în cadrul studiilor pivot aferente este asociat cu o reducere semnificativă a evenimentelor ischemice recurente (incluzând tromboza de stent (TS) acută și subacută, infarctul miocardic (IM) și revascularizarea urgentă). Cu toate că beneficiul din punct de vedere al ischemiei a fost consecvent pe parcursul primului an, s-a observat o reducere mai mare a recurenței evenimentelor ischemice după SCA în timpul zilelor inițiale de după inițierea tratamentului. În schimb, analizele *post-hoc* au demonstrat creșteri semnificative statistic ale riscului de sângerare în cazul inhibitorilor P2Y<sub>12</sub> mai puternici, care apare predominant în timpul fazei de întreținere, după prima lună ulterioară SCA. Studiile TOPI și TROPICAL-ACS au avut scopul de a studia cum se pot atenua evenimentele de sângerare în timp ce se păstrează eficacitatea.

#### **TOPIC** (*Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome* [Fazele temporale ale inhibării plachetare după un sindrom coronarian acut])

Acest studiu randomizat, în regim deschis, a inclus pacienți cu SCA care aveau nevoie de intervenție coronariană percutanată (ICP). Pacienții sub tratament cu aspirină și un blocant mai puternic al P2Y<sub>12</sub> și fără un eveniment advers la o lună au fost alocați la trecerea de la aspirină în doză fixă plus clopidogrel (terapie antiplachetară duală (TAPD) redusă) sau continuarea schemei medicamentoase anterioare (TAPD neschimbată).

În mod global, au fost analizați 645 din cei 646 de pacienți cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI) sau cu infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI), sau angină instabilă (TAPD redusă (n=322); TAPD nemodificată (n=323)). S-a efectuat urmărirea la un an pentru 316 pacienți (98,1%) din grupul cu TAPD redusă și 318 pacienți (98,5%) din grupul cu TAPD nemodificată. Urmărirea mediană pentru ambele grupuri a fost de 359 zile. Caracteristicile coortei studiate au fost similare în cele 2 grupuri.

Rezultatul primar, compus din decesul de cauză cardiovasculară, accident vascular cerebrală, revascularizare urgentă și sângerare conform BARC (Consortiul de Cercetare Academică privind sângerările)  $\geq 2$  la 1 an după SCA a apărut la 43 de pacienți (13,4%) din grupul cu TAPD redusă și la 85 de pacienți (26,3%) din grupul cu TAPD nemodificată ( $p < 0,01$ ). Această diferență semnificativă

statistic a fost determinată în principal de mai puține evenimente de sângerare, fără nicio diferență raportată din punct de vedere al criteriului final de evaluare ischemic ( $p=0,36$ ), în timp ce sângerarea conform BARC  $\geq 2$  a apărut mai puțin frecvent în grupul cu TAPD redusă (4,0%) față de 14,9% în grupul cu TAPD nemodificată ( $p<0,01$ ). Au apărut evenimente de sângerare definite conform tuturor categoriilor BARC la 30 de pacienți (9,3%) din grupul cu TAPD redusă și la 76 de pacienți (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 responsivității la inhibarea plachetară sub tratament antiplachetar pe termen lung pentru sindroame coronariene acute])

Acest studiu randomizat, în regim deschis, a inclus 2.610 pacienți cu SCA cu rezultat pozitiv pentru biomarkeri, după ICP de succes. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie prasugrel în doză de 5 mg/zi sau 10 mg/zi (Zilele 0-14) ( $n=1306$ ), fie prasugrel în doză de 5 mg/zi sau 10 mg/zi (Zilele 0-7), urmat de reducerea la clopidogrel 75 mg/zi (Zilele 8-14) ( $n=1304$ ), în asociere cu AAS ( $< 100$  mg/zi). La Ziua 14 s-a efectuat testarea funcției plachetare (TFP). Pacienții cărora li se administra numai prasugrel au continuat tratamentul cu prasugrel timp de 11,5 luni.

La pacienții cu reducerea terapiei s-a efectuat testarea reactivității plachetare crescute (RPC). Dacă RPC era  $\geq 46$  de unități, pacienții treceau înapoi la prasugrel în doză de 5 mg/zi sau 10 mg/zi timp de 11,5 luni, dacă RPC era  $< 46$  de unități, pacienții continuau tratamentul cu clopidogrel 75 mg/zi timp de 11,5 luni. Prin urmare, grupul cu reducere ghidată includea pacienți fie sub tratament cu prasugrel (40%), fie cu clopidogrel (60%). Toți pacienții au continuat administrarea de aspirină și au fost urmăriți timp de un an.

A fost îndeplinit criteriul final de evaluare primar (incidența combinată a decesului de cauză CV, IM, accident vascular cerebral și grad de sângerare BARC  $\geq 2$  la 12 luni), demonstrându-se non-inferioritatea. Nouăzeci și cinci de pacienți (7%) din grupul cu reducere ghidată a terapiei și 118 pacienți (9%) din grupul de control ( $p$  pentru non-inferioritate= $0,0004$ ) au avut un eveniment. Reducerea ghidată a terapiei nu a dus la o creștere a riscului combinat de evenimente ischemice (2,5% în grupul cu reducerea terapiei față de 3,2% în grupul de control;  $p$  pentru non-inferioritate= $0,0115$ ), nici a criteriului final de evaluare secundar important reprezentat de sângerare conform BARC  $\geq 2$  (5% în grupul cu reducerea terapiei față de 6% în grupul de control ( $p=0,23$ )). Incidența cumulată a tuturor evenimentelor de sângerare (clasa BARC de la 1 la 5) a fost de 9% (114 evenimente) în grupul cu reducerea ghidată a terapiei față de 11% (137 de 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  $\geq 4$ ) sau accident vascular cerebral minor acut (NIHSS  $\leq 3$ ). 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 (Î) 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; Î 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; Î 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  $\geq 4$ ) sau cu accident vascular cerebral minor (NIHSS  $\leq 3$ ) 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; Î 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; Î 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; Î 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; Î 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**

Criterii de evaluare din CHANCE și POINT	Tratamentul atribuit	Nr. de evenimente			
		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

#### **Fibrilație atrială**

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

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

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

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

Criteriile majore de excludere pentru pacienți au fost ulcer gastro-duodenal documentat în ultimele 6 luni; hemoragie intracraniană în antecedente; trombocitopenie semnificativă (numărul trombocitelor  $< 50 \times 10^9/l$ ); necesitatea tratamentului cu clopidogrel sau 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  $\geq 75$  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 -induse cu 5  $\mu$ mol ADP), care a fost comparabilă cu cea realizată la adulți tratați cu 75 mg Clopidogrel Viartis 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 maxime ale clopidogrelului nemodificat (aproximativ 2,2-2,5 ng/ml după o doză unică de 75 mg administrată pe cale orală) a fost atinsă la aproximativ 45 minute după administrare. Pe baza datelor privind eliminarea urinară a metaboliților clopidogrelului, absorbția acestuia este de cel puțin 50%.

### *Distribuție*

*In vitro*, clopidogrelul și principalul său metabolit (inactiv) circulant se leagă reversibil de proteinele 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 la hidroliza în derivatul inactiv al acidului carboxilic (85% dintre metaboliții circulanți), iar cealaltă mediată de enzimele citocromului P450. Clopidogrelul este mai întâi metabolizat la produsul intermediar 2-oxo-clopidogrel. Ulterior, metabolizarea produsului intermediar 2-oxo-clopidogrel duce la formarea metabolitului activ, un derivat tiolic al clopidogrelului. Metabolitul activ se formează, în principal, pe calea CYP2C19, cu contribuția altor câtorva enzime CYP, inclusiv CYP1A2, CYP2B6 și CYP3A4. Metabolitul tiolic activ care a fost izolat *in vitro*, se leagă rapid și ireversibil de receptori plachetari, inhibând astfel agregarea plachetară.

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

### *Eliminare*

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

### *Farmacogenetică*

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

Alela CYP2C19\*1 corespunde metabolizării extensive, în timp ce alelele CYP2C19\*2 și CYP2C19\*3 sunt nefuncționale. Alelele CYP2C19\*2 și CYP2C19\*3 reprezintă majoritatea alelelor cu funcție

redușă la metabolizatorii cu activitate enzimatică 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 enzimatică lentă va avea două alele cu funcție pierdută așa cum se definește mai sus. Frecvențele publicate pentru genotipurile metabolizatorilor cu activitate enzimatică lentă pe calea CYP2C19 sunt de aproximativ 2% pentru caucazieni, 4% pentru populația de culoare și 14% pentru chinezi. Sunt disponibile teste pentru a identifica genotipul CYP2C19 al pacientului.

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

În concordanță cu rezultatele de mai sus, într-o meta-analiză incluzând 6 studii efectuate la 335 subiecți tratați cu clopidogrel la starea de echilibru, s-a arătat că expunerea la metabolitul activ a scăzut cu 28% pentru metabolizatorii cu activitate intermediară și 72% pentru metabolizatorii cu activitate lentă, în timp ce inhibarea agregării plachetare (5  $\mu$ 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 evoluției clinice la pacienții tratați cu clopidogrel nu a fost evaluată în studii clinice prospective, randomizate, controlate. Cu toate acestea, au existat o serie de analize retrospective pentru a evalua acest efect la pacienții tratați cu clopidogrel pentru care există rezultate ale genotipării: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) și ACTIVE-A (n=601), precum și o serie de studii de cohortă publicate.

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

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 enzimatică extensivă.

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

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

## Grupuri speciale de pacienți

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

### *Insuficiență renală*

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

### *Insuficiență hepatică*

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

### *Rasă*

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

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

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

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

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

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



## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

*Nucleu:*

Hidroxiopropilceluloză (E463)  
Manitol (E421)  
Crospovidonă (tip A)  
Acid citric monohidrat  
Macrogol 6000  
Celuloză microcristalină  
Acid stearic  
Talc

*Film:*

Hipromeloză (E464)  
Lactoză monohidrat  
Triacetină (E1518)  
Dioxid de titan (E171)  
Oxid roșu de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

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

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

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

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

Blistere din folie de aluminiu/PVC/PE/PVDC albă.

Cutii cu 7, 14, 28, 30, 30 x 1 (doză unitară), 50, 50 x 1 (doză unitară), 56, 84, 90 sau 100 de comprimate filmate.

Blistere din folie de aluminiu/PA/ALL/PVC.

Cutii cu 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 sau 100 de comprimate filmate.

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

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

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

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

Viatriis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

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

EU/1/09/568/001 - Cutie cu 7 comprimate filmate în blistere PVC/PE/PVDC/Al  
EU/1/09/568/002 - Cutie cu 14 comprimate filmate în blistere PVC/PE/PVDC/Al  
EU/1/09/568/003 - Cutie cu 28 comprimate filmate în blistere PVC/PE/PVDC/Al  
EU/1/09/568/004 - Cutie cu 30 comprimate filmate în blistere PVC/PE/PVDC/Al  
EU/1/09/568/005 - Cutie cu 50 comprimate filmate în blistere PVC/PE/PVDC/Al  
EU/1/09/568/006 - Cutie cu 56 comprimate filmate în blistere PVC/PE/PVDC/Al  
EU/1/09/568/007 - Cutie cu 84 comprimate filmate în blistere PVC/PE/PVDC/Al  
EU/1/09/568/008 - Cutie cu 90 comprimate filmate în blistere PVC/PE/PVDC/Al  
EU/1/09/568/009 - Cutie cu 100 comprimate filmate în blistere PVC/PE/PVDC/Al  
EU/1/09/568/010 - Cutie cu 7 comprimate filmate în blistere PA/ALL/PVC/Al  
EU/1/09/568/011 - Cutie cu 14 comprimate filmate în blistere PA/ALL/PVC/Al  
EU/1/09/568/012 - Cutie cu 28 comprimate filmate în blistere PA/ALL/PVC/Al  
EU/1/09/568/013 - Cutie cu 30 comprimate filmate în blistere PA/ALL/PVC/Al  
EU/1/09/568/014 - Cutie cu 50 comprimate filmate în blistere PA/ALL/PVC/Al  
EU/1/09/568/015 - Cutie cu 56 comprimate filmate în blistere PA/ALL/PVC/Al  
EU/1/09/568/016 - Cutie cu 84 comprimate filmate în blistere PA/ALL/PVC/Al  
EU/1/09/568/017 - Cutie cu 90 comprimate filmate în blistere PA/ALL/PVC/Al  
EU/1/09/568/018 - Cutie cu 100 comprimate filmate în blistere PA/ALL/PVC/Al  
EU/1/09/568/019 - Cutie cu 30 x 1 comprimate filmate în blistere PVC/PE/PVDC/Al  
EU/1/09/568/020 - Cutie cu 50 x 1 comprimate filmate în blistere PVC/PE/PVDC/Al

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

Data primei autorizări: 16.10.2009  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18.09.2014

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

## **ANEXA II**

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

**A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa producătorilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

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

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

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

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

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

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

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

Nu este cazul.

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

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE DE CARTON CU BLISTERE DIN PVC/PE/PVDC/ALUMINIU****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Clopidogrel Viartis 75 mg comprimate filmate  
clopidogrel

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

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

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

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

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  
30 x 1 comprimate filmate  
50 x 1 comprimate filmate

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

Cale orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

**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**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

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

EU/1/09/568/001-009  
EU/1/09/568/019-020

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

Clopidogrel Viatris 75 mg

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

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic



<b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b>
---

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE DE CARTON CU BLISTERE DIN PA-ALL-PVDC/AL****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Clopidogrel Viatris 75 mg comprimate filmate  
clopidogrel

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

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

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

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

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

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

Cale orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**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****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**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

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

EU/1/09/568/010-018

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

Clopidogrel Vartis 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 INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIA TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Clopidogrel Viatris 75 mg comprimate filmate  
clopidogrel

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

Viatris Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații pentru utilizator**

### **Clopidogrel Viatris 75 mg comprimate filmate** clopidogrel

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

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

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

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

#### **1. Ce este Clopidogrel Viatris și pentru ce se utilizează**

Clopidogrel Viatris conține clopidogrel și aparține unei clase de medicamente numite antiagregante plachetare. Trombocitele (plachetele sanguine) sunt elemente circulante foarte mici din sânge, care se alipesc 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 Viatris 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, infarctul miocardic sau decesul).

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

- aveți o boală caracterizată prin rigidizarea arterelor (cunoscută și sub numele de ateroscleroză) și
- ați avut deja un infarct miocardic, un accident vascular cerebral sau aveți o boală cunoscută sub numele de arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare sau
- ați avut o durere toracică severă, cunoscută sub numele de „angină pectorală instabilă” sau „infarct miocardic”. 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. Este posibil ca medicul dumneavoastră 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).
- 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.
- 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 Viatris în asociere cu acid acetilsalicilic. Medicul dumneavoastră v-a prescris Clopidogrel Viatris plus

acid acetilsalicilic dacă nu puteți lua „anticoagulante orale” și nu prezentați un risc de sângerare majoră.

## **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Clopidogrel Viatris**

### **Nu luați Clopidogrel Viatris:**

- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) 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 Viatris.

### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați Clopidogrel Viatris 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 alergie sau ați avut o reacție la orice medicament utilizat pentru a trata boala dumneavoastră.
- dacă ați avut în istoricul medical sângerare netraumatică la nivelul creierului.

În timp ce urmați tratament cu Clopidogrel Viatris:

- 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, îngălbenire a 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 Viatris 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 Viatris sau invers.

Trebuie să spuneți cu precizie medicului dumneavoastră dacă luați

- medicamente care vă pot crește riscul de sângerare, cum sunt:
  - o anticoagulante 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 alte medicamente antiagregante plachetare,
  - 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,
  - o 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 infecții fungice,
- efavirenz sau alte medicamente antiretrovirale (utilizate pentru tratarea infecției 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 ați avut o durere toracică severă (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic), accident vascular cerebral ischemic tranzitor sau accident vascular cerebral ischemic ușor ca severitate, Clopidogrel Viatris 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 de acid acetilsalicilic în alte situații, pe perioade prelungite, trebuie discutată cu medicul dumneavoastră.

### **Clopidogrel Viatris împreună cu alimente și băuturi**

Clopidogrel Viatris poate fi luat cu sau fără alimente.

### **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 Viatris. Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Clopidogrel Viatris, 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 planuiți 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 Viatris să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.



**Clopidogrel Viatris conține lactoză:**

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

**3. Cum să luați Clopidogrel Viatris**

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 Clopidogrel Viatris a 75 mg pe zi, administrat pe cale orală, cu sau fără alimente și la aceeași oră în fiecare zi.

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

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 Clopidogrel Viatris (4 comprimate a câte 75 mg) o dată, la începutul tratamentului. Apoi, doza recomandată este de un comprimat de Clopidogrel Viatris a 75 mg pe zi, așa cum este descris mai sus, împreună cu acid acetilsalicilic, timp de 3 săptămâni. Ulterior, medicul vă va prescrie fie Clopidogrel Viatris singur, fie acid acetilsalicilic singur.

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

**Dacă luați mai mult Clopidogrel Viatris decât trebuie**

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

**Dacă uitați să luați Clopidogrel Viatris**

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

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

**Dacă încetați să luați Clopidogrel Viatris**

Trebuie să luați Clopidogrel Viatris atât timp cât v-a recomandat medicul dumneavoastră. Nu întrerupeți tratamentul înainte de a discuta despre aceasta cu medicul dumneavoastră.

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

**4. Reacții adverse posibile**

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

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

- febră, semne de infecție sau oboseală pronunțată. Acestea pot fi determinate de scăderea numărului anumitor celule din sânge, care apare în cazuri rare.

- semne de tulburări ale ficatului, cum sunt: 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”).
- umflare a mucoasei bucale sau manifestări la nivelul pielii, cum sunt erupții trecătoare și mâncărime, vezicule pe piele. Acestea pot fi semnele unei reacții alergice.

### **Reacția adversă cel mai frecvent raportată la Clopidogrel Viatris este sângerarea.**

Sângerarea poate apărea sub formă de hemoragie gastrică sau intestinală, vânătăi, hematoame (sângerare sau vânătăi neobișnuite, sub piele), sângerare din nas, prezența de sânge în urină. De asemenea, într-un număr mic de cazuri, au fost raportate sângeri la nivelul ochilor, în interiorul capului, plămânilor sau articulațiilor.

### **Dacă aveți sângeri prelungite în timp ce luați Clopidogrel Viatris**

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

### **Alte reacții adverse includ:**

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

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

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

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

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

Vertij, mărirea sânilor la bărbați.

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

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

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

Reacții de hipersensibilitate (alergice) însoțite de dureri toracice sau abdominale, simptome persistente de glicemie scăzută.

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

### **Raportarea reacțiilor adverse**

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

## **5. Cum se păstrează Clopidogrel Viatris**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

A se vedea condițiile de păstrare menționate pe cutie.

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

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

Nu utilizați acest medicament dacă observați semne vizibile de deteriorare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei 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 Viatris**

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

Celelalte componente sunt (vezi pct. 2 „Clopidogrel Viatris conține lactoză”):

- Nucleu: hidroxipropilceluloză (E463), manitol (E421), crospovidonă (tip A), acid citric monohidrat, celuloză microcristalină, macrogol 6000, acid stearic, talc
- Film: lactoză monohidrat (zahărul din lapte), hipromeloză (E464), triacetină (E1518), oxid roșu de fer (E172), dioxid de titan (E171).

### **Cum arată Clopidogrel Viatris și conținutul ambalajului**

Comprimatele filmate de Clopidogrel Viatris sunt rotunde, biconvexe, de culoare roz.

Comprimatele sunt disponibile în:

- blistere din PVC/PE/PVDC/Aluminiu ambalate în cutii de carton care conțin 7, 14, 28, 30, 30 x 1 (doză unitară), 50, 50 x 1 (doză unitară), 56, 84, 90 sau 100 de comprimate filmate sau
- blistere din PA/ALL/PVC/Aluminiu ambalate în cutii de carton care conțin 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 sau 100 de comprimate filmate.

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

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorii:**

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

Viatris Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

### **Producătorii**

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

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

Viatis  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Viatis  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Viatis CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Magyarország**

Viatis Healthcare Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatis ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Deutschland**

Viatis Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Viatis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Viatis Hellas Ltd  
Τηλ: +30 210 0 100 002

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**España**

Viatis Pharmaceuticals, S.L.U.  
Tel: + 34 900 102 712

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 546 64 00

**France**

Viatis Santé  
Tél: +33 1 56 64 10 70

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**Hrvatska**

Viatis Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Slovenija**

Viatis d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Viatrix Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Slovenská republika**

Viatrix Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatrix Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatrix AB  
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

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