

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Clopidogrel ratiopharm 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 ulei de ricin hidrogenat 3,80 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

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

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Clopidogrelul este indicat la adulți pentru prevenirea accidentelor aterotrombotice la:

- Pacienți cu infarct miocardic (anterior cu câteva zile, dar mai recent de 35 de zile), accident vascular cerebral ischemic (mai vechi de 7 zile, dar mai recent de 6 luni) sau arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare dovedită.

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.

Dacă este omisă o doză:

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

#### Mod de administrare

Pentru administrare pe cale orală

Medicamentul poate fi administrat cu sau fără alimente.

#### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 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. 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 poate să prelungească timpul de sângerare și că trebuie să se adreseze medicului în cazul oricărei sângerări anormale (prin localizare sau durată).

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

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

##### *Accident vascular cerebral ischemic recent*

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

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

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

Deoarece clopidogrelul este metabolizat parțial pe calea CYP2C19 în metabolitul său activ, este de așteptat ca utilizarea medicamentelor care inhibă activitatea acestei enzime să determine concentrații scăzute de metabolit activ al clopidogrelului. Relevanța clinică a acestei interacțiuni nu este clară. Ca

măsură de precauție, trebuie descurajată utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP2C19 (vezi pct. 4.5 pentru lista inhibitorilor CYP2C19; vezi, de asemenea, pct. 5.2).

#### *Hipersensibilitate încrucișată*

Pacienții trebuie evaluați pentru antecedente personale de hipersensibilitate la o altă tienopiridină (cum sunt ticlopidina, prasugrelul), deoarece a fost raportată hipersensibilitate încrucișată între tienopiridine (vezi pct. 4.8). Pacienții care au prezentat anterior hipersensibilitate la alte tienopiridine trebuie supravegheați cu atenție în timpul tratamentului pentru semne de hipersensibilitate la clopidogrel.

#### *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 ratiopharm conține ulei de ricin hidrogenat, care poate provoca jenă gastrică și diaree.

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

*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, care determină o creștere a riscului de sângerare. Prin urmare, administrarea concomitentă a acestor două medicamente trebuie efectuată cu prudență (vezi pct. 4.4).

*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 nonfibrino-specifice 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).

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

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

*Inhibitori de pompă de protoni (IPP):*

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

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

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

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

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

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

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

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

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.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### *Sarcina*

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

### *Fertilitatea*

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

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

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

## 4.8 Reacții adverse

### *Rezumatul profilului de siguranță*

Siguranța clopidogrelului a fost evaluată timp de 1 an sau mai mult. Reacțiile adverse semnificative clinic observate în studiul CAPRIE sunt prezentate în continuare. 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. 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.

### *Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse*

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

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare, cu frecvență necunoscută*
Tulburări hematologice și limfatice		Trombocitopenie, leucopenie, eozinofilie	Neutropenie, inclusiv neutropenie severă	Purpură trombotică trombocitopenică (PTT) (vezi pct. 4.4), anemie aplastică, pancitopenie, agranulocitoză, trombocitopenie severă, granulocitopenie, anemie

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

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare, cu frecvență necunoscută*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Echimoze	Erupție cutanată, prurit, hemoragie cutanată (purpură)		Dermatită buloasă (necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens Johnson, eritem polimorf), angioedem, sindrom de hipersensibilitate la medicamente, erupție cutanată la medicamente, cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), erupții cutanate eritematoase, urticarie, eczemă, lichen plan
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				Hemoragii musculoscheletice (hemartroză), artrită, artralgie, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare		Hematurie		Glomerulonefrită, creșterea creatininemiei
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Sângerare la locul injectării			Febră
Investigații diagnostice		Prelungire a timpului de sângerare, scădere a numărului de neutrofile, scădere a numărului de trombocite		

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

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

#### **4.9 Supradozaj**

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



## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

#### *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 a agregării plachetare cuprins între 40% și 60%. Agregarea plachetară și timpul de sângerare au revenit treptat la valorile inițiale, în general într-un interval de 5 zile după întreruperea tratamentului.

#### *Eficacitate și siguranță clinică*

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

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

Clopidogrelul a redus semnificativ incidența unor noi evenimente ischemice (criteriu final care combină infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral ischemic și decesul de cauză vasculară) comparativ cu AAS. În analiza după intenția de tratament, au fost observate 939 de evenimente în grupul cu clopidogrel și 1020 de evenimente în grupul cu AAS (reducerea riscului relativ (RRR) 8,7%, [IÎ 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 (IÎ: 0 - 20) apariția unui nou eveniment ischemic. Analiza mortalității globale, ca și criteriu secundar, nu a demonstrat o diferență semnificativă între clopidogrel (5,8 %) și AAS (6,0 %).

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

(RRR = 23,7 %; ÎI: 8,9 - 36,2), și mai mic (nesemnificativ diferit față de AAS) la pacienții înrolați pentru accident vascular cerebral (RRR = 7,3 %; ÎI: -5,7 - 18,7 [p=0,258]). La pacienții înrolați în 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.

#### *Copii și adolescenți*

Într-un studiu cu doze progresiv crescute, efectuat la 86 nou-născuți sau sugari și copii mici cu vârsta până la 24 luni, cu risc de apariție a trombozei (PICOLO), clopidogrelul a fost evaluat pentru doze consecutive de 0,01, 0,1 și 0,2 mg/kg la nou-născuți, sugari și copii mici și 0,15 mg/kg numai la nou-născuți. Doza de 0,2 mg/kg a realizat o inhibiție medie procentuală de 49,3% (inhibarea agregării plachetare ADP-induse de 5  $\mu$ moli), care a fost comparabilă cu cea realizată la adulți tratați cu 75 mg Plavix 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 esterase și care duce la hidroliza în derivatul carboxilic inactiv (85% dintre metaboliții circulanți), iar cealaltă mediată de enzimele citocromului P450. Clopidogrelul este mai întâi metabolizat la produsul intermediar 2-oxo-clopidogrel. Ulterior, metabolizarea produsului intermediar 2-oxo-clopidogrel duce la formarea metabolitului activ, un derivat tiolic al clopidogrelului. *In vitro*, această cale metabolică este mediată de către CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 și CYP2B6. Metabolitul tiolic activ care a fost izolat *in vitro*, se leagă rapid și ireversibil de receptorii plachetari, inhibând astfel agregarea plachetară.

$C_{\max}$  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  $^{14}\text{C}$ , aproximativ 50% din doză s-a eliminat prin urină și aproximativ 46% prin fecale, într-un interval de 120 de ore după administrare. După administrarea pe cale orală a unei 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 complete, în timp ce alelele CYP2C19\*2 și CYP2C19\*3 sunt nefuncționale. Alelele CYP2C19\*2 și CYP2C19\*3 reprezintă majoritatea alelelor cu funcție redusă la metabolizatorii cu activitate lentă caucazieni (85%) și asiatici (99%). Celelalte alele asociate cu metabolizare absentă sau redusă sunt mai puțin frecvente și includ CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 și \*8. Un pacient cu status de metabolizator cu activitate lentă va avea două alele cu funcție pierdută așa cum se definește mai sus. Frecvențele publicate pentru genotipurile metabolizatorilor cu activitate lentă pe calea CYP2C19 sunt de aproximativ 2% pentru caucazieni, 4% pentru populația de culoare și 14% pentru chinezi. Sunt disponibile teste pentru a identifica genotipul CYP2C19 al pacientului.

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

În concordanță cu rezultatele de mai sus, într-o meta-analiză incluzând 6 studii efectuate la 335 subiecți tratați cu clopidogrel la starea de echilibru, s-a arătat că expunerea la metabolitul activ a

scăzut cu 28% pentru metabolizatorii cu activitate intermediară și 72% pentru metabolizatorii cu activitate lentă, în timp ce inhibarea agregării plachetare (5  $\mu$ 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 evenimentelor clinice la pacienții tratați cu clopidogrel nu a fost evaluată în studii clinice prospective, randomizate, controlate. Cu toate acestea, au existat o serie de analize retrospective pentru a evalua acest efect la pacienții tratați cu clopidogrel pentru care există rezultate ale genotipării: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) și ACTIVE-A (n=601), precum și o serie de studii de cohortă publicate.

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

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

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

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

#### Grupe speciale de pacienți

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

##### *Insuficiență renală*

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

##### *Insuficiență hepatică*

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

##### *Rasă*

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

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

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

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

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

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

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

*Nucleu:*

Macrogol 6000

Celuloză microcristalină (E460)

Crospovidonă de tip A

Ulei de ricin hidrogenat

*Film:*

Macrogol 6000

Etilceluloză (E462)

Dioxid de titan (E171)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

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

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

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

Blistere din aluminiu/aluminiu conținând 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 și 100 de comprimate filmate, ambalate în cutii de carton.

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

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

Fără cerințe speciale.

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

Archie Samuel s.r.o.  
Slunná 16  
61700 Brno  
Republica Cehă

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

EU/1/09/554/001 – Cutie cu 14 comprimate filmate în toate blisterele din aluminiu  
EU/1/09/554/002 - Cutie cu 28 comprimate filmate în toate blisterele din aluminiu  
EU/1/09/554/003 – Cutie cu 30 comprimate filmate în toate blisterele din aluminiu  
EU/1/09/554/004 - Cutie cu 50x1 comprimate filmate în toate blisterele din aluminiu  
EU/1/09/554/005 - Cutie cu 84 comprimate filmate în toate blisterele din aluminiu  
EU/1/09/554/006 – Cutie cu 90 comprimate filmate în toate blisterele din aluminiu  
EU/1/09/554/007 - Cutie cu 100 comprimate filmate în toate blisterele din aluminiu  
EU/1/09/554/008 – Cutie cu 7 comprimate filmate în toate blisterele din aluminiu

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

23 septembrie 2009

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL 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 RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Strasse 3  
89143 Blaubeuren  
Germania

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

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

*Sistemul de farmacovigilență*

DAPP trebuie să se asigure că sistemul de farmacovigilență prezentat în modulul 1.8.1 al cererii de autorizare de punere pe piață este implementat și funcțional înaintea și în timpul prezenței medicamentului pe piață.

**Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

La momentul acordării autorizației de punere pe piață, nu este necesară depunerea de rapoarte periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament. Deținătorul autorizației de punere pe piață depune însă pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța dacă medicamentul este inclus în 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.

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



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

#### **A. ETICHETAREA**

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

CUTIE

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Clopidogrel ratiopharm 75 mg comprimate filmate  
Clopidogrel

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

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

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

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

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

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

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Cale orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

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

Archie Samuel s.r.o.  
Slunná 16  
61700 Brno  
Republica Cehă

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

EU/1/09/554/001	14 comprimate filmate
EU/1/09/554/002	28 comprimate filmate
EU/1/09/554/003	30 comprimate filmate
EU/1/09/554/004	50 comprimate filmate
EU/1/09/554/005	84 comprimate filmate
EU/1/09/554/006	90 comprimate filmate
EU/1/09/554/007	100 comprimate filmate
EU/1/09/554/008	7 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

Clopidogrel ratiopharm 75 mg

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

BLISTER

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Clopidogrel ratiopharm 75 mg comprimate filmate  
Clopidogrel

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

Archie Samuel s.r.o.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Clopidogrel ratiopharm 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, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

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

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

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

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

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

- dumneavoastră aveți o boală caracterizată prin rigidizarea arterelor (cunoscută și sub numele de ateroscleroză) și
- dumneavoastră ați avut deja o criză de inimă, un accident vascular cerebral sau aveți o boală cunoscută sub numele de boală arterială periferică (o tulburare a fluxului de sânge la nivelul brațelor sau picioarelor, provocată de ocluzii vasculare)

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

##### **Nu luați Clopidogrel ratiopharm:**

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

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

### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați Clopidogrel ratiopharm, adresați-vă medicului dumneavoastră:

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

În timp ce urmați tratament cu Clopidogrel ratiopharm:

- 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 oboșală pronunțată inexplicabilă, confuzie, îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter) (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”).
- Dacă vă tăiați sau vă răniți, oprirea sângerării poate să necesite mai mult timp decât de obicei. Acest fapt este legat de modul în care acționează medicamentul dumneavoastră, deoarece acesta previne formarea cheagurilor de sânge. În cazul tăieturilor sau rănilor superficiale, de exemplu cele din timpul bărbieritului, nu trebuie să vă îngrijorați. Cu toate acestea, dacă sângerarea vă îngrijorează, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”).
- Medicul dumneavoastră poate recomanda efectuarea de analize de sânge.

### **Copii**

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

### **Clopidogrel ratiopharm împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați/utilizați, ați luat/utilizat recent sau s-ar putea să luați/utilizați orice alte medicamente.

Anumite alte medicamente pot influența efectele Clopidogrel ratiopharm sau invers.

Trebuie să spuneți cu precizie medicului dumneavoastră dacă luați

- anticoagulante orale, medicamente utilizate pentru a reduce coagularea sângelui,
- un medicament antiinflamator nesteroidian, utilizat de obicei pentru a trata afecțiuni dureroase și/sau inflamatorii ale mușchilor sau articulațiilor,
- heparină sau orice alt medicament injectabil utilizat pentru a reduce coagularea sângelui,
- omeprazol, esomeprazol sau cimetidină, medicamente utilizate pentru a trata jena gastrică,
- fluconazol, voriconazol, ciprofloxacina sau cloramfenicol, medicamente utilizate pentru a trata infecții bacteriene și fungice,
- fluoxetină, fluvoxamină sau moclobemidă, medicamente utilizate pentru a trata depresia,
- carbamazepină sau oxcarbazepină, medicamente utilizate pentru a trata anumite forme de epilepsie
- ticlopidină, alt medicament antiplachetar.



Acidul acetilsalicilic, o substanță prezentă în numeroase medicamente utilizate pentru a calma durerea și a reduce febra: Utilizarea ocazională a acidului acetilsalicilic (nu mai mult de 1000 mg într-un interval de 24 de ore) nu ar trebui, în general, să ridice probleme, dar utilizarea în alte situații de acid acetilsalicilic, pe perioade prelungite, trebuie discutată cu medicul dumneavoastră.

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

Clopidogrel ratiopharm poate fi luat cu sau fără alimente.

### **Sarcina și alăptarea**

Este de preferat să nu luați acest medicament în timpul sarcinii.

Dacă sunteți gravidă sau credeți că sunteți gravidă, trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Clopidogrel ratiopharm. Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Clopidogrel ratiopharm, 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 ratiopharm să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Clopidogrel ratiopharm conține ulei de ricin hidrogenat**

Acesta poate provoca jenă gastrică sau diaree.

## **3. Cum să luați Clopidogrel ratiopharm**

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

Doza recomandată este de un comprimat de Clopidogrel ratiopharm a 75 mg pe zi, administrat pe cale orală, cu sau fără alimente și la aceeași oră în fiecare zi.

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

### **Dacă luați mai mult Clopidogrel ratiopharm decât trebuie**

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

### **Dacă uitați să luați Clopidogrel ratiopharm**

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

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

### **Dacă încetați să luați Clopidogrel ratiopharm**

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

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

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

#### 4. Reacții adverse posibile

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

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

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

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

##### **Dacă aveți sângerări prelungite în timp ce luați Clopidogrel ratiopharm.**

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 raportate pentru Clopidogrel ratiopharm sunt:**

- Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):  
Diaree, dureri abdominale, indigestie sau arsuri în capul pieptului.
- Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):  
Durere de cap, ulcer gastric, vărsături, greață, constipație, gaze în exces în stomac sau intestine, erupții trecătoare pe piele, mâncărime, amețeli, senzație de furnicături și amorțeli.
- Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):  
Vertij.

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

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

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

##### **Raportarea reacțiilor adverse**

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

Acestea includ orice reacții adverse 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 ratiopharm**

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

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.

Nu utilizați Clopidogrel ratiopharm dacă observați semne vizibile de deteriorare a blisterului sau a comprimatelor filmate.

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 ratiopharm**

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

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

#### *Nucleu:*

Macrogol 6000

Celuloză microcristalină (E460)

Crospovidonă de tip A

Ulei de ricin hidrogenat

#### *Film:*

Macrogol 6000

Eticeluloză (E462)

Dioxid de titan (E171)

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

Comprimatele filmate de Clopidogrel ratiopharm sunt de culoare albă până la aproape albă, marmorate, rotunde și biconvexe. Ele sunt ambalate în cutii din carton care conțin 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 sau 100 de comprimate în blistere din aluminiu. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

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

Archie Samuel s.r.o.

Slunná 16

61700 Brno

Republica Cehă

## Fabricantul

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Strasse 3  
89143 Blaubeuren  
Germania

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

<b>België/Belgique/Belgien</b> Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Tél/Tel: +32 3 820 73 73	<b>Lietuva</b> UAB "Sicor Biotech" Tel: +370 5 266 0203
<b>България</b> Тева Фармасютикълс България ЕООД Тел: +359 2 489 95 82	<b>Luxembourg/Luxemburg</b> ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02
<b>Česká republika</b> Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Tel: +420 251 007 111	<b>Magyarország</b> Teva Magyarország Zrt. Tel.: +36 1 288 64 00
<b>Danmark</b> Teva Denmark ApS Tlf: +45 44 98 55 11	<b>Malta</b> Drugsales Ltd. Tel: +356 21 419070
<b>Deutschland</b> ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02	<b>Nederland</b> ratiopharm Nederland B.V. Tel: +31 800 0228 400
<b>Eesti</b> UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal Tel: +372 661 0801	<b>Norge</b> Teva Norway AS Tlf: +47 66 77 55 90
<b>Ελλάδα</b> Teva Ελλάς A.E. Τηλ: +30 210 72 79 099	<b>Österreich</b> ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Tel: +43 1 97 007
<b>España</b> ratiopharm España, S.A. Tél: +34 91 567 29 70	<b>Polska</b> Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 345 93 00
<b>France</b> Teva Santé SAS Tél: +33 1 55 91 78 00	<b>Portugal</b> Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda Tel: +351 21 423 59 10
	<b>România</b> Teva Pharmaceuticals S.R.L. Tel: +40 21 230 65 24
<b>Ireland</b> Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 51 321740	<b>Slovenija</b> Pliva Ljubljana d.o.o. Tel: +386 1 58 90 390
<b>Ísland</b> Teva UK Limited, Bretland Sími: +44 1323 501 111	<b>Slovenská republika</b> TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Tel: +421 2 57 26 79 11

<b>Italia</b> Teva Italia S.r.l. Tel: +39 02 89 17 98 1	<b>Suomi/Finland</b> ratiopharm Oy Puh/Tel: +358 20 180 5900
<b>Κύπρος</b> Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα Τηλ: +30 210 72 79 099	<b>Sverige</b> Teva Sweden AB Tel: +46 42 12 11 00
<b>Latvija</b> UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā Tel: +371 677 849 80	<b>United Kingdom</b> Teva UK Limited Tel: +44 1323 501 111

**Acest prospect a fost revizuit în**

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