

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Clopidogrel Acino Pharma GmbH 75 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține clopidogrel 75 mg (sub formă de besilat).
Excipienți: 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 membrilor 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 și adolescenți, din cauza unor îngrijorări legate de 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 excipienți.
- 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

Datorită riscului de sângerare și de reacții adverse hematologice, trebuie determinat numărul elementelor figurate sanguine și/sau trebuie efectuate alte teste adecvate, ori de câte ori apar semne 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 oculare, mai ales în prima săptămână de tratament și/sau după proceduri invazive cardiologice 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, se recomandă întreruperea clopidogrelului cu 7 zile înainte de intervenție. Pacienții trebuie să informeze medicul sau stomatologul că urmează tratament cu clopidogrel, înaintea programării oricărei intervenții chirurgicale și înainte de a lua orice medicament nou. Clopidogrelul prelungeste timpul de sângerare și trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu leziuni susceptibile de a sângera (în special gastro-intestinale și intraoculare).

Pacienții trebuie informați că tratamentul cu clopidogrel 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.

Citocrom 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).

Insuficiență renală

Sunt disponibile doar date limitate despre utilizarea clopidogrelului la pacienții cu insuficiență renală. De aceea, clopidogrelul trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

De asemenea, experiența este limitată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, care pot dezvolta diateză hemoragică. De aceea, clopidogrelul trebuie utilizat cu prudență la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2).

Excipienți

Clopidogrel Acino Pharma GmbH conține ulei de ricin hidrogenat, care poate determina tulburări gastrice și diaree.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Anticoagulante orale: nu se recomandă administrarea concomitentă de clopidogrel și anticoagulante orale, deoarece poate crește gravitatea 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 aflați în tratament 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 colagen. Cu toate acestea, administrarea concomitentă a 500 mg de AAS, de 2 ori pe zi, timp de o zi, nu a modificat semnificativ prelungirea timpului de sângerare determinată de administrarea de clopidogrel. Este posibilă o 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).

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, 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).

Trombolitice: siguranța administrării concomitente de clopidogrel, medicamente trombolitice fibrinospecifice sau nonfibrino-specifice și heparine a fost studiată la pacienții cu infarct miocardic acut. Frecvența 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 CYP2C19 (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Medicamentele care inhibă CYP2C19 includ omeprazolul și esomeprazolul, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemidul, 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 H₂ (cu excepția cimetidinei care este un inhibitor al CYP2C19) sau antiacidele, interferează cu 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 absorbția 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, pacienții incluși în studiile clinice cu clopidogrel au primit 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 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

La om, nu există date despre excreția clopidogrelului în laptele matern. Studiile la animale au arătat 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 influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Experiența din studiile clinice:

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 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, când s-a raportat mai ales pe durata primei luni de tratament.

CAPRIE: la pacienții tratați fie cu clopidogrel, fie cu AAS, frecvența globală a sângerărilor a fost de 9,3 %. Frecvența cazurilor severe a fost de similară pentru clopidogrel și AAS.

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 ($< 1/10000$). 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
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
Tulburări ale sistemului imunitar				Boala serului, reacții anafilactoide

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
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 oftalmică (conjunctivală, intraoculară, retiniană)		
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij	
Tulburări vasculare	Hematom			Hemoragie gravă, hemoragia plăgii operatorii, vasculită, hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Epistaxis			Hemoragie la nivelul tractului respirator (hemoptizie, hemoragie pulmonară), bronhospasm, pneumopatie 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, teste funcționale hepatice modificate
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Echimoze	Eruptie cutanată, prurit, hemoragie cutanată (purpură)		Dermatită buloasă (necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens Johnson, eritem polimorf), angioedem, erupții cutanate eritematoase, urticarie, eczemă, lichen plan
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv				Hemoragii musculoscheletice (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
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Sângerare la locul injectării			Febră
Investigații diagnostice		Creșterea timpului de sângerare, scăderea numărului de neutrofile, scăderea numărului de trombocite		

4.9 Supradozaj

Supradozajul 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.

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

Deoarece metabolitul activ este format pe calea enzimelor CYP450, dintre care unele prezintă polimorfism sau sunt inhibitate de către alte medicamente, nu toți pacienții vor avea un nivel al inhibării plachetare adecvat.

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 crește apoi progresiv și atinge 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.

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

Studiul CAPRIE a inclus 19185 de pacienți afectați de 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 frecvența de apariție a unor noi evenimente ischemice (criteriu final care combină infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral ischemic și decesul de cauză vasculară) comparativ cu AAS. În analiza după intenția de tratament, au fost observate 939 de evenimente în grupul cu clopidogrel și 1020 de evenimente în grupul cu AAS (reducerea riscului relativ (RRR) 8,7 %, [ÎI 95 %: 0,2 - 16,4 %]; p=0,045). Aceasta permite ca la fiecare 1000 de pacienți tratați timp de 2 ani, comparativ cu AAS, clopidogrelul să evite la un număr suplimentar de 10 pacienți (ÎI: 0 - 20) apariția unui nou eveniment ischemic. Analiza mortalității globale, ca și criteriu secundar, nu a demonstrat o diferență semnificativă între clopidogrel (5,8 %) și AAS (6,0 %).

Într-o analiză pe subgrupe după criteriul de înrolare (infarct miocardic, accident vascular cerebral ischemic, arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare), beneficiul observat a fost mai mare (atingând semnificație statistică pentru p=0,003) la pacienții înrolați pentru arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare (în special la cei care au avut în antecedente și un infarct miocardic) (RRR = 23,7 %; ÎI: 8,9 - 36,2), și mai mic (neseemnificativ 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 μmoli), 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 asocieră 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 plasmatiche maxime ale clopidogrelului nemodificat (aproximativ 2,2-2,5 ng/ml după o singură doză de 75 mg administrată pe cale orală) a apărut la aproximativ 45 minute după administrare. Pe baza datelor privind eliminarea urinară a metaboliților clopidogrelului, absorbția acestuia este de cel puțin 50%.

Distribuție

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

Metabolizare

Clopidogrelul este intens metabolizat în ficat. *In vitro* și *in vivo*, clopidogrelul este metabolizat în funcție de două căi metabolice principale: una mediată de către esteraze și care conduce la hidroliză în derivatul carboxilic inactiv (85% dintre metaboliții circulanți) și cealaltă mediată de enzimele citocromului P450. Clopidogrelul este mai întâi metabolizat la produsul intermediar 2-oxo-clopidogrel. Ulterior, metabolizarea produsului intermediar 2-oxo-clopidogrel conduce 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 singură doză 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 singure doze 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 administrări repetate.

Farmacogenetică

CYP2C19 este implicat în formarea atât a metabolitului activ, cât și a produsului 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 metabolizarea 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 μM 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 μM 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 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 inhibare a agregării plachetare ADP-induse a fost mai mic (25%) decât cel observat la subiecții sănătoși, însă prelungirea timpului de sângerare a fost asemănătoare celei înregistrate la subiecții sănătoși care au primit 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 timpului de sângerare prelungit a fost similară în cele două grupuri.

Rasă

Prevalența alelelor 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 care primesc doza terapeutică de 75 mg/zi și au fost consecința efectului asupra enzimelor hepatice metabolizante. La subiecții umani care au primit clopidogrel în doza terapeutică nu a fost observat niciun efect asupra enzimelor hepatice metabolizante.

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 care primește 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 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

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/548/001 – 007

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

21.09.2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor responsabil pentru eliberarea seriei

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Germania

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

- **ALTE CONDIȚII**

Sistemul de farmacovigilență

DAPP trebuie să se asigure că sistemul de farmacovigilență, prezentat în modulul 1.8.1 al autorizării de punere pe piață, este implementat și funcțional înainte și în timpul existenței medicamentului pe piață.

Planul de management al riscului

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.

RPAS-uri

Programul de depunere a RPAS trebuie să urmeze programul RPAS pentru medicamentul de referință.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Clopidogrel Acino Pharma GmbH 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

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 (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Cale orală.

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea 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**

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/548/001
EU/1/09/548/002
EU/1/09/548/003
EU/1/09/548/004
EU/1/09/548/005
EU/1/09/548/006
EU/1/09/548/007

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 Acino Pharma GmbH 75 mg

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

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Clopidogrel Acino Pharma GmbH 75 mg comprimate filmate
Clopidogrel

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Acino Pharma GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Clopidogrel Acino Pharma GmbH 75 mg comprimate filmate Clopidogrel

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- 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 pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Clopidogrel Acino Pharma GmbH și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Clopidogrel Acino Pharma GmbH
3. Cum să luați Clopidogrel Acino Pharma GmbH
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Clopidogrel Acino Pharma GmbH
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE CLOPIDOGREL ACINO PHARMA GMBH ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Clopidogrel Acino Pharma GmbH conține componenta activă Clopidogrel, care aparține unei clase de medicamente numite antiagregante plachetare. Plachetele sanguine (așa-numitele trombocite) sunt elemente circulante foarte mici, mai mici decât globulele roșii sau globulele albe, 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 Acino Pharma GmbH este utilizat 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 Acino Pharma GmbH 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. ÎNAINTE SĂ LUAȚI CLOPIDOGREL ACINO PHARMA GMBH

Nu luați Clopidogrel Acino Pharma GmbH:

- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la clopidogrel sau la oricare dintre celelalte componente ale Clopidogrel Acino Pharma GmbH;
- Dacă aveți o afecțiune care în prezent produce sângerare, cum este ulcerul gastric, sau hemoragie cerebrală;
- Dacă suferiți de 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 Acino Pharma GmbH.

Aveți grijă deosebită când utilizați Clopidogrel Acino Pharma GmbH

În cazul în care vă aflați în oricare dintre următoarele situații, trebuie să informați medicul dumneavoastră înainte de a lua Clopidogrel Acino Pharma GmbH:

- 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 suferit recent un traumatism grav
 - ați suferit recent o intervenție chirurgicală (inclusiv stomatologică)
 - veți fi supus unei intervenții chirurgicale (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 hepatică sau renală.

În timp ce urmați tratament cu Clopidogrel Acino Pharma GmbH:

- Trebuie să informați medicul dumneavoastră dacă urmează să fiți supus unei intervenții chirurgicale (inclusiv stomatologică).
- De asemenea, trebuie să informați imediat medicul dumneavoastră dacă aveți o afecțiune (cunoscută, de asemenea, ca purpură trombotică trombocitopenică sau PTT) care include febră și vânătăi sub piele, ce pot să apară sub forma unor pete roșii punctiforme, asociate sau nu cu oboseală pronunțată inexplicabilă, confuzie, îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter) (vezi 4 „REAȚII 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 4 „REAȚII ADVERSE POSIBILE”).
- Medicul dumneavoastră poate cere analize de sânge.

Copii și adolescenți

Clopidogrel Acino Pharma GmbH nu este destinat utilizării la copii sau adolescenți.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Anumite alte medicamente pot influența efectele Clopidogrel Acino Pharma GmbH 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.

Utilizarea Clopidogrel Acino Pharma GmbH împreună cu alimente și băuturi

Clopidogrel Acino Pharma GmbH 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 Acino Pharma GmbH. Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Clopidogrel Acino Pharma GmbH, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, deoarece se recomandă să nu luați clopidogrel în timpul sarcinii.

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu acest medicament.

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

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Informații importante privind unele componente ale Clopidogrel Acino Pharma GmbH

Clopidogrel Acino Pharma GmbH conține ulei de ricin hidrogenat, care poate determina tulburări gastrice sau diaree.

3. CUM SĂ LUAȚI CLOPIDOGREL ACINO PHARMA GMBH

Luați întotdeauna Clopidogrel Acino Pharma GmbH exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

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

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

Dacă luați mai mult Clopidogrel Acino Pharma GmbH decât trebuie

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

Dacă uitați să luați Clopidogrel Acino Pharma GmbH

Dacă ați uitat să luați o doză de Clopidogrel Acino Pharma GmbH, 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 numai doza următoare, la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa dozele uitate.

Dacă încetați să luați Clopidogrel Acino Pharma GmbH

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, Clopidogrel Acino Pharma GmbH poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Frecvența posibilelor reacții adverse prezentate mai jos este definită utilizând următoarea convenție:

- foarte frecvente (afectează mai mult de 1 utilizator din 10)
- frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100)
- mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000)
- rare (afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000)
- foarte rare (afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000)
- cu frecvență necunoscută (frecvență care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă apar:

- febră, semne de infecție sau oboseală pronunțată. Acestea pot fi determinate de scăderea numărului anumitor celule sanguine, care apare în cazuri rare.
- semne de tulburări hepatice, cum sunt îngălbenirea pielii și/sau a albului ochilor (icter), asociată sau nu cu sângerare, ce poate să apară sub piele sub forma unor pete roșii punctiforme, și/sau confuzie (vezi pct. 2 „Aveți grijă deosebită când utilizați Clopidogrel Acino Pharma GmbH”).
- umflarea mucoasei bucale sau manifestări la nivelul pielii, ca de exemplu erupții cutanate 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, sânge în urină. De asemenea, în cazuri rare, au fost raportate hemoragii oculare, cerebrale, pulmonare sau articulare.

Ce trebuie să faceți dacă apar sângerări prelungite în timp ce utilizați Clopidogrel Acino Pharma GmbH. 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 „Aveți grijă deosebită când utilizați Clopidogrel Acino Pharma GmbH”).

Alte reacții adverse raportate pentru Clopidogrel Acino Pharma GmbH sunt:

- Reacții adverse frecvente:
Diaree; dureri abdominale; indigestie sau arsuri la stomac.
- Reacții adverse mai puțin frecvente:
Dureri de cap; ulcer gastric; vărsături; greață; constipație; gaze în exces în stomac sau intestine; erupții cutanate; mâncărime; amețeli; senzație de furnicături și amorțeli.
- Reacții adverse rare:
Vertij.
- Reacții adverse foarte rare:
Icter; durere abdominală severă asociată sau nu cu durere de spate; febră; dificultăți de respirație, uneori asociate cu tuse; reacții alergice generalizate; umflarea mucoasei bucale; vezicule pe piele; alergii pe piele; inflamația mucoasei bucale (stomatită); scăderea tensiunii arteriale; confuzie; halucinații; dureri articulare; dureri musculare; modificări ale gustului. În plus, medicul dumneavoastră poate identifica modificări ale analizelor dumneavoastră de sânge și urină.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ CLOPIDOGREL ACINO PHARMA GMBH

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Clopidogrel Acino Pharma GmbH 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 Acino Pharma GmbH dacă observați semne vizibile de deteriorare a blisterului sau comprimatelor filmate.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Clopidogrel Acino Pharma GmbH

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

Celelalte componente sunt:

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 Acino Pharma GmbH și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Clopidogrel Acino Pharma GmbH sunt de culoare albă până la aproape albă, marmorate, rotunde și biconvexe. Ele sunt ambalate în cutii din carton care conțin 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 și fabricantul

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Germania

Fabricantul

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Germania

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați deținătorul autorizației de punere pe piață.

Acest prospect a fost aprobat în

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

Produsul medicinal nu mai este autorizat