

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Clopidogrel Arena 75 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipienți cu efect cunoscut: un comprimat filmat conține lactoză monohidrat 2,6 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare roz, cu diametrul de 9,1 mm \pm 0,1 mm și grosimea 4,2 \pm 0,2 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prevenirea evenimentelor aterotrombotice

Clopidogrel Arena este indicat pentru:

- Pacienții adulți cu infarct miocardic (anterior cu câteva zile, dar mai recent de 35 de zile), accident vascular cerebral ischemic (mai vechi de 7 zile, dar mai recent de 6 luni) sau arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare diagnosticată.
- Pacienții adulți cu sindrom coronarian acut
 - Sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q), inclusiv pacienți la care s-a efectuat procedura de implantare de stent după intervenție coronariană percutanată, în asociere cu acid acetilsalicilic (AAS).
 - Infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST, în asociere cu AAS, la pacienții tratați medical, eligibili pentru tratamentul trombolitic.

Prevenirea evenimentelor aterotrombotice și tromboembolice în fibrilația atrială

La pacienții adulți cu fibrilație atrială, care prezintă cel puțin un factor de risc pentru evenimente vasculare, cărora nu li se poate administra tratament cu antagoniști ai vitaminei K și care prezintă un risc scăzut de sângerări, clopidogrelul este indicat în asociere cu AAS pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice și tromboembolice, incluzând accidentul vascular cerebral.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și vârstnici

Clopidogrel Arena trebuie administrat în doză unică de 75 mg/zi.

La pacienții cu sindrom coronarian acut:

- Sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q): tratamentul cu clopidogrel trebuie inițiat cu o doză de încărcare unică, de 300 mg și apoi continuat cu o doză de 75 mg o dată pe zi (în asociere cu acid acetilsalicilic (AAS) 75-325 mg pe zi). Deoarece dozele mai mari de AAS au fost asociate cu un risc crescut de sângerare, se recomandă ca dozele de AAS să nu depășească 100 mg. Durata optimă a tratamentului nu a fost stabilită cu exactitate. Datele din studiile clinice susțin utilizarea sa până la 12 luni, iar beneficiul maxim a fost observat la 3 luni (vezi pct. 5.1).

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

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

Dacă este omisă o doză:

- În mai puțin de 12 ore față de ora obișnuită programată: pacienții trebuie să ia doza imediat iar următoarea doză va fi administrată la ora obișnuită programată.
- Pentru mai mult de 12 ore față de ora obișnuită programată: pacienții trebuie să ia următoarea doză la ora obișnuită programată și nu trebuie să dubleze doza.

Copii și adolescenți

Clopidogrelul nu trebuie administrat la copii și adolescenți din cauza unor îngrijorări cu privire la eficacitate.

Insuficiență renală

Experiența terapeutică la pacienții cu insuficiență renală este limitată (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Experiența terapeutică la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, care pot avea diateză hemoragică, este limitată (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Pentru administrare pe cale orală

Medicamentul poate fi administrat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sângerare și tulburări hematologice

Din cauza 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 precum și la pacienții tratați cu AAS, heparină, inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa sau antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv inhibitori ai COX-2, sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau alte medicamente asociate cu riscul de sângerare cum ar fi pentoxifilina (vezi pct. 4.5).

Pacienții trebuie urmăriți atent pentru orice semne de sângerare, inclusiv hemoragii oculte, 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 pacientului urmează să i se efectueze o intervenție chirurgicală programată, iar efectul antiagregant plachetar este temporar nedorit, administrarea clopidogrelului trebuie întreruptă cu 7 zile înainte de intervenție. Pacienții trebuie să informeze medicul sau stomatologul cu privire la faptul că urmează tratament cu clopidogrel, înaintea programării oricărei intervenții chirurgicale și înainte de a utiliza oricare medicament nou. Clopidogrelul prelungește timpul de sângerare și trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu leziuni susceptibile de a sângera (în special gastro-intestinale și intraoculare).

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

Purpură trombotică trombocitopenică (PTT)

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

Hemofilie dobândită

Hemofilia dobândită a fost raportată după utilizarea clopidogrel. În cazuri izolate confirmate de activare a prelungirii timpului parțial de tromboplastină parțial activată (TTPa) asociată sau nu cu sângerare, trebuie luată în considerare hemofilia dobândită. Pacienții cu un diagnostic confirmat de hemofilie dobândită trebuie luați în evidență și tratați de către specialiști, iar administrarea clopidogrelului trebuie întreruptă.

Accident vascular cerebral ischemic recent

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

Citocromul P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenetică: la pacienții care sunt metabolizatori cu activitate lentă pe calea CYP2C19, la dozele recomandate de clopidogrel se formează mai puțin metabolit activ al clopidogrelului, iar clopidogrelul are un efect mai redus asupra funcției plachetare. Sunt disponibile teste pentru a identifica genotipul CYP2C19 al pacientului.

Deoarece clopidogrelul este metabolizat parțial de CYP2C19 în metabolitul său activ, este de așteptat ca utilizarea medicamentelor care inhibă activitatea acestei enzime să reducă concentrațiile metabolitului activ al clopidogrelului. Relevanța clinică a acestei interacțiuni este incertă. Ca o măsură de precauție, trebuie evitată utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP2C19 (vezi pct. 4.5 pentru lista inhibitorilor CYP2C19, vezi, de asemenea, pct. 5.2).

CYP2C8 substrat

Este necesară precauție la pacienții tratați concomitent cu clopidogrel și medicamente cu substrat CYP2C8 (a se vedea pct. 4.5)

Reacții încrucișate între tienopiridine

Pacienții trebuie evaluați în legătură cu antecedente de hipersensibilitate la tienopiridină (cum sunt clopidogrel, ticlopidina, prasugrel) deoarece au fost raportate reacții încrucișate între tienopiridine (vezi pct. 4.8). Tienopiridinele pot cauza reacții alergice severe sau moderate cum sunt erupții cutanate tranzitorii, angioedem, sau reacții încrucișate hematologice cum sunt trombocitopenie sau neutropenie. Pacienții care au avut în trecut reacții alergice și/sau reacții hematologice la o tienopiridină pot avea un risc crescut de dezvoltare a acestora sau reacții la alte tienopiridine. Este necesară monitorizarea semnelor de hipersensibilitate la pacienții cu alergie cunoscută la tienopiridine.

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

Experiența terapeutică este limitată, la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, care pot dezvolta diateză hemoragică. Prin urmare, clopidogrelul trebuie utilizat cu prudență la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2).

Excipienți

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente asociate cu risc de sângerare:

Există un risc de sângerare crescut datorită efectului aditiv potențial. Administrarea concomitentă de medicamente asociate cu riscul de sângerare trebuie făcută cu atenție (vezi pct. 4.4)

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 unei doze de clopidogrel 75 mg pe zi nu a modificat farmacocinetica a S-warfarinei sau *International Normalised Ratio* (INR) la pacienții tratați pe termen lung cu warfarină, administrarea concomitentă de clopidogrel și warfarină crește riscul de sângerare din cauza 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 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). Cu toate acestea, clopidogrelul și AAS au fost administrate în asociere pe o durată de până la un an (vezi pct. 5.1).

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

Medicamente trombolitice: siguranța administrării concomitente de clopidogrel, medicamente trombolitice fibrino-specifice 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).

Antiinflamatoare nesteroidiene (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. Ca urmare, administrarea concomitentă de clopidogrel și AINS, inclusiv inhibitori ai COX-2, trebuie efectuată cu prudență (vezi pct. 4.4).

ISRS: deoarece ISRS afectează activarea plachetară și crește riscul de sângerare, administrarea concomitentă de ISRS cu clopidogrel trebuie efectuată sub o atență supraveghere.

Interacțiuni cu alte medicamente: deoarece clopidogrelul este metabolizat parțial de CYP2C19 la metabolitul său activ, utilizarea de medicamente care inhibă activitatea acestei enzime duce la reducerea concentrațiilor plasmatice ale metabolitului activ al clopidogrelului. Relevanța clinică a acestei interacțiuni este incertă. Ca o măsură de precauție, utilizarea concomitentă de inhibitori puternici sau moderați ai CYP2C19 trebuie evitată (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Medicamentele puternice sau moderate ce inhibă CYP2C19 includ de exemplu omeprazol și esomeprazol, fluvoxamină, fluoxetină, moclobemidă, voriconazol, fluconazol, ticlopidină, ciprofloxacina, cimetidină, carbamazepină, oxcarbazepină, efavirenz și cloramfenicol.

Inhibitorii pompei de protoni (IPP):

Administrarea unei doze de omeprazol de 80 mg o dată pe zi în același timp cu doza de clopidogrel sau între administrarea celor două medicamente existând un interval de 12 ore a scăzut expunerea la metabolitul activ cu 45% (doza de încărcare) și cu 40% (doza de întreținere). Scăderea a fost asociată cu reducerea inhibării agregării plachetare cu 39% (doza de încărcare) și cu 21% (doza de întreținere). Este de așteptat ca esomeprazolul să aibă o interacțiune similară cu clopidogrelul.

Din ambele tipuri de studii, clinice și observaționale, au provenit date inconsecvente despre implicațiile clinice ale acestei interacțiuni farmacocinetice (FC)/farmacodinamice (FD) asupra evenimentelor

cardiovasculare majore. Ca măsură de precauție, utilizarea concomitentă de omeprazol sau esomeprazol trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

În cazul administrării concomitente cu pantoprazol sau lansoprazol au fost observate reduceri mai puțin pronunțate ale expunerii la metabolitul activ.

Concentrațiile plasmatiche ale metabolitului activ au fost reduse cu 20% (doza de încărcare) și cu 14% (doza de întreținere) în timpul tratamentului concomitent cu 80 mg pantoprazol o dată pe zi. Acest lucru a fost asociat cu o reducere medie a inhibării agregării plachetare cu 15% și respectiv 11%. Aceste rezultate indică faptul că clopidogrelul poate fi administrat cu pantoprazol.

Nu există dovezi că alte medicamente care reduc aciditatea gastrică, cum sunt blocantele H₂ (cu excepția cimetidinei, care este un inhibitor al CYP2C19) sau antiacidele, interferează cu activitatea antiplachetară a clopidogrelului.

Interacțiuni cu 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 de citocromul P450 2C9 poate fi efectuată în condiții de siguranță.

Medicamente cu substrat CYP2C8: clopidogrel a arătat că poate crește expunerea repaglinidei la voluntarii sănătoși. Studiile in vitro au arătat o creștere a expunerii repaglinidei datorită inhibiției CYP2C8 prin metabolitul glucuronid al clopidogrelului. Datorită riscului de creștere a concentrației plasmatiche, administrarea concomitentă de clopidogrel și medicamente ce sunt metabolizate în principal prin CYP2C8 (de exemplu repaglinida, paclitaxel) trebuie administrate cu atenție (vezi cap.4.4).

În afara informațiilor despre interacțiunile medicamentoase specifice descrise mai sus, nu au fost efectuate studii privind interacțiunile dintre clopidogrel și alte medicamente utilizate în mod curent la pacienții cu boală aterotrombotică. Cu toate acestea, pacienților incluși în studiile clinice cu clopidogrel li s-au administrat concomitent numeroase medicamente, incluzând 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 evidențierea unor interacțiuni medicamentoase semnificative clinic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

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

Alăptarea

La om, nu există date despre eliminarea clopidogrelului în laptele matern. Studiile la animale au demonstrat eliminarea clopidogrelului în lapte. Ca măsură de precauție, alăptarea nu trebuie continuată în timpul tratamentului cu Clopidogrel Arena.

Fertilitate

În studiile la animale, nu s-au observat efecte ale clopidogrelului asupra fertilității.

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

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

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

În studiul CURE nu s-a constatat creșterea frecvenței sângerărilor majore în cazul tratamentului cu clopidogrel + AAS în primele 7 zile după by-pass coronarian la pacienții la care s-a întrerupt tratamentul cu mai mult de 5 zile înaintea intervenției chirurgicale. La pacienții la care s-a continuat tratamentul pe parcursul acestor 5 zile, frecvența a fost de 9,6% pentru grupul de tratament cu clopidogrel + AAS și de 6,3% pentru grupul la care s-a administrat placebo + AAS.

În studiul CLARITY a existat o creștere globală a frecvenței sângerărilor în grupul tratat cu clopidogrel + AAS comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo + AAS. Incidența sângerărilor majore a fost similară între cele două grupuri. Aceasta a fost omogenă în subgrupurile de pacienți, definite prin caracteristici inițiale și tipul de tratament, fibrinolitic sau cu heparină.

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

În studiul ACTIVE-A frecvența sângerărilor majore a fost mai mare în grupul tratat cu clopidogrel + AAS decât în grupul la care s-a administrat placebo + AAS (6,7% comparativ cu 4,3%). Sângerările majore au fost în cea mai mare parte de origine extracraniană în ambele grupuri (5,3% în grupul tratat cu clopidogrel + AAS; 3,5% în grupul la care s-a administrat placebo + AAS), în principal la nivelul tractul gastro-intestinal (3,5% comparativ cu 1,8%).

Nu a existat o frecvență mai mare a sângerărilor intracraniane în grupul tratat cu clopidogrel + AAS, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo + AAS (1,4% comparativ cu 0,8%, respectiv). Nu a fost nicio diferență semnificativă statistic între grupuri în ceea ce privește frecvențele de sângerare cu

potențial letal (1,1% în grupul de tratament cu clopidogrel + AAS și 0,7% în grupul la care s-a administrat placebo + AAS) și de accident vascular cerebral hemoragic (0,8% și 0,6%, respectiv).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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 ($< 1/10000$), necunoscute (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea 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 severă, trombocitopenie, hemofilie dobândită, granulocitopenie, anemie	
Tulburări ale sistemului imunitar				Boală a serului, reacții anafilactoide	Hipersensibilitate încrucișată între tienopiridine (cum sunt ticlopidina, prasugrel)(vezi 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 oftalmică (conjunctivală, intraoculară, retiniană)			

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută*
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij		
Tulburări vasculare	Hematom			Hemoragie gravă, hemoragie la nivelul plăgii operatorii, vasculită, hipotensiune arterială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Epistaxis			Hemoragie la nivelul tractului respirator (hemoptizie, hemoragie pulmonară), bronhospasm, pneumopatie interstițială	
Tulburări gastro-intestinale	Hemoragie gastro-intestinală, diaree, dureri abdominale, dispepsie	Ulcer gastric și duodenal, gastrită, vărsături, greață, constipație, flatulență	Hemoragie retroperitoneală	Hemoragie gastro-intestinală și retroperitoneală cu evoluție letală, pancreatită, colită (inclusiv colită ulcerativă sau limfocitară), stomatită	
Tulburări hepatobiliare				Insuficiență hepatică acută, hepatită, teste funcționale hepatice modificate	

Clasificarea 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 tranzitorie, prurit, hemoragie cutanată (purpură)		Dermatită buloasă (necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens Johnson, eritem polimorf, pustuloză acută generalizată exantematoasă), angioedem, sindrom de hipersensibilitate la medicamente, erupție cutanată la medicamente cu eosinofilie și simptome sistemice (DRESS) erupții cutanate eritematoase sau exfoliative, urticarie, eczemă, lichen plan	
Sistem reproductiv și tulburări ale sânilor			Ginecomastie		
Tulburări musculo-scheletice, ale țesutului conjunctiv și osos				Hemoragii musculo-scheletice (hemartroză), artrită, artralgie, mialgie	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Hematurie		Glomerulonefrită, creștere a creatininemiei	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Sângerare la locul injectării			Febră	

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută*
Investigații diagnostice		Creștere a timpului de sângerare, scădere a numărului de neutrofile, scădere a numărului de trombocite			

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, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu clopidogrel poate determina 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 acțiunii 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 promedicament, iar unul dintre metaboliți este un inhibitor al agregării plachetare. Clopidogrelul trebuie metabolizat de către enzimele CYP450 pentru a produce metabolitul activ care inhibă agregarea plachetară.

Metabolitul activ al clopidogrelului inhibă selectiv legarea adenosin-difosfatului (ADP) de receptorul plachetar P2Y₁₂ și, prin aceasta, activarea complexului GP IIb/IIIa mediată de ADP; consecutiv, agregarea plachetară este inhibată.

Din cauza legării ireversibile, plachetele expuse sunt afectate pentru tot restul vieții lor (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 prin intermediul enzimelor CYP450, dintre care unele sunt polimorfe sau inhibate de către alte medicamente, nu toți pacienții vor avea o inhibare plachetară adecvată.

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 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 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.

Siguranță și eficacitate clinică

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

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

Studiul CAPRIE a inclus 19185 de pacienți cu aterotromboză, manifestată prin infarct miocardic recent (<35 de zile), accident vascular cerebral ischemic recent (între 7 zile și 6 luni) sau printr-o arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare diagnosticată. Pacienții au fost repartizați în mod randomizat în cele două grupuri de tratament: clopidogrel 75 mg pe zi sau AAS 325 mg pe zi, și au fost urmăriți timp de 1 până la 3 ani. În subgrupul de pacienți cu infarct miocardic, celor mai mulți li s-a administrat 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 (criteriul final combinat de evaluare care include 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 de tratament cu clopidogrel și 1020 de evenimente în grupul de tratament cu AAS (reducere a 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, administrarea clopidogrelului să permită evitarea la un număr suplimentar de 10 pacienți (ÎI: 0 - 20) apariția unui nou eveniment ischemic. Analiza mortalității globale, ca și criteriu de evaluare 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 cu 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 cu 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 tratamentului cu clopidogrel la pacienții cu vârsta peste 75 de ani ar fi mai mic decât cel observat la pacienții cu vârsta ≤ 75 de ani.

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

Sindrom coronarian acut

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

Numărul de pacienți care au prezentat unul dintre evenimentele componente ale criteriului final principal de evaluare al studiului [deces de cauză cardiovasculară (CV), infarct miocardic (IM) sau accident vascular cerebral] a fost de 582 (9,3%) în grupul tratat cu clopidogrel și de 719 (11,4%) în grupul la care s-a administrat placebo, ceea ce corespunde unei reduceri a riscului relativ (RRR) de 20% (ÎI 95%: 10% - 28%, $p=0,00009$) în favoarea grupului tratat cu clopidogrel [(reducerea riscului relativ de 17% la pacienții tratați în mod conservator, de 29% la pacienții cu angioplastie coronariană transluminală percutană (PTCA) cu sau fără stent și de 10% la cei cu by-pass coronarian (CABG)]. Apariția de noi evenimente cardiovasculare (criteriu final principal de evaluare) a fost prevenită, cu o reducere a riscului relativ de 22% (ÎI: 8,6 - 33,4), 32% (ÎI: 12,8 - 46,4), 4% (ÎI: -26,9 - 26,7), 6% (ÎI: -33,5 - 34,3) și 14% (ÎI: -31,6 - 44,2) pe parcursul următoarelor intervale: 0-1 lună, 1-3 luni, 3-6 luni, 6-9 luni, respectiv 9-12 luni. Astfel, după a 3-a lună de tratament, beneficiul observat în grupul de tratament cu clopidogrel + AAS nu a crescut suplimentar, în timp ce riscul hemoragic a persistat (vezi pct. 4.4).

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

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

Rezultatele obținute la grupe de pacienți cu caracteristici diferite (de exemplu, angină pectorală instabilă sau IM non-Q, nivel de risc de la mic la mare, diabet zaharat, necesitate de revascularizare, vârstă, sex etc) au fost concordante cu rezultatele analizei primare. În mod special, în cadrul unei analize post-hoc la 2172 de pacienți (17% din populația totală din studiul CURE) cărora li s-a efectuat procedura de implantare de stent (Stent-CURE), datele comparative între placebo și clopidogrel au arătat o RRR semnificativă de 26,2% în favoarea clopidogrelului în ceea ce privește criteriul final co-principal de evaluare (deces de cauză CV, IM, accident vascular cerebral) și, de asemenea, o RRR semnificativă de 23,9% în ceea ce privește al doilea criteriu final co-principal de evaluare (deces de cauză CV, IM, accident vascular cerebral sau ischemie refractară). În plus, profilul de siguranță al clopidogrelului la această subgrupă de pacienți nu

a ridicat nicio problemă deosebită. Prin urmare, rezultatele în acest subset sunt în acord cu rezultatele globale ale studiului.

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

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

Studiul CLARITY a inclus 3491 de pacienți care s-au prezentat în primele 12 ore de la debutul unui IM cu supradenivelare de segment ST și au fost programați pentru tratament trombolitic. Pacienților li s-a administrat clopidogrel (doză de încărcare de 300 mg, urmată de 75 mg pe zi, n=1752) sau placebo (n=1739), ambele în asocieri cu AAS (150 până la 325 mg ca doză de încărcare, urmată de 75 până la 162 mg pe zi), un medicament fibrinolic și, după caz, heparină. Pacienții au fost urmăriți timp de 30 de zile. Criteriul final principal combinat de evaluare a fost apariția pe angiograma de la externare a arterei implicate în infarct ocluzionate sau decesul sau IM recurent înainte de angiografia coronariană. La pacienții la care nu s-a făcut angiografie, criteriul final principal a fost decesul sau infarctul miocardic recurent până în ziua 8 sau până la externare. Populația de pacienți a inclus 19,7% femei și 29,2% pacienți ≥ 65 de ani. În total, la 99,7% din pacienți s-au administrat fibrinolitice (fibrino-specifice: 68,7% și nonfibrino-specifice 31,1%), la 89,5% s-a administrat heparină, 78,7% au utilizat beta blocante, la 54,7% s-au administrat inhibitori ai ECA și 63% au utilizat statine.

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

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

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

Fibrilație atrială

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

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

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

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

Criteriile majore de excludere din studiu a pacienților au fost ulcer gastro-duodenal diagnosticat în ultimele 6 luni, hemoragie intracraniană în antecedente, trombocitopenie semnificativă (numărul trombocitelor $< 50 \times 10^9/l$), necesitate de tratament cu clopidogrel sau anticoagulante orale (ACO) sau intoleranță la oricare dintre cele două substanțe.

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

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

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

Copii și adolescenți

Într-un studiu în cadrul căruia s-au administrat doze progresiv crescute, efectuat la 86 nou-născuți sau sugari și copii mici cu vârsta de 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 de 0,15 mg/kg numai la nou-născuți. Doza de 0,2 mg/kg a realizat un procent de inhibare medie de 49,3% (inhibare a agregării plachetare ADP-induse 5 μ moli), care a fost comparabilă cu cea realizată la adulții tratați cu clopidogrel 75 mg pe zi.

Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele (CLARINET), 906 copii (nou-născuți, sugari și copii mici) cu boală cardiacă congenitală cianogenă, tratată paliativ prin șunt arterial sistemic-pulmonar, au fost randomizați pentru a li se administra clopidogrel 0,2 mg/kg ($n=467$) sau placebo ($n=439$), în asociere cu tratamentul de fond, până la momentul celei de a doua etape de intervenție chirurgicală. Durata medie între realizarea șuntului paliativ și prima administrare a medicamentului 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 combinat care include decesul, tromboza șuntului sau intervenția la nivel cardiac, înainte de împlinirea 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 care conține clopidogrel. În cadrul unui studiu de biodisponibilitate relativă efectuat la adulți, soluția care conține clopidogrel a demonstrat un grad similar și o viteză de absorbție ușor crescută a principalului metabolit (inactiv) circulant, comparativ cu forma farmaceutică autorizată - comprimat.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Clopidogrelul este absorbit rapid după administrarea orală a unei doze unice 75 mg și după administrarea repetată de doze a 75 mg pe zi. Concentrațiile plasmatiche medii de clopidogrel nemodificat (aproximativ 2,2 – 2,5 ng/ml după o doză unică de 75 mg administrată pe cale orală) au apărut la aproximativ 45 de minute după administrare. Pe baza datelor privind eliminarea urinară a metabolizilor clopidogrelului, absorbția acestuia este de cel puțin 50%.

Distribuție

In vitro, clopidogrelul și principalul său metabolit 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 pe două căi metabolice principale: una mediată de către esteraze care duce prin hidroliză la derivatul carboxilic inactiv (85% din metabolizii circulanți) și cealaltă mediată de multiplele enzime ale citocromului P450.

Clopidogrelul este metabolizat mai întâi într-un metabolit intermediar 2-oxo-clopidogrel. Metabolizarea ulterioară a metabolitului intermediar, 2-oxo-clopidogrel, duce la formarea metabolitului activ, un derivat tiolic de clopidogrel. *Metabolitul activ este format în principal de CYP2C19* cu contribuția altor câteva enzime CYP inclusiv CYP1A2 și CYP2B6, CYP3A4. Metabolitul tiolic activ, care a fost izolat *in vitro*, se leagă rapid și ireversibil de receptorii trombocitari, inhibând astfel agregarea plachetară.

După administrarea unei doze unice de încărcare de 300 mg clopidogrel, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) a acestui metabolit activ este de două ori mai mare decât cea obținută după administrarea dozei de întreținere de 75 mg timp de patru zile. C_{max} este atinsă la aproximativ 30 - 60 de 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 materii 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 plasmatică prin eliminare de aproximativ 6 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru principalul metabolit circulant (inactiv) a fost de 8 ore, atât după administrarea unei doze unice, cât și după administrarea de doze repetate.

Farmacogenetică

CYP2C19 este implicat în formarea atât a metabolitului activ cât și a metabolitului intermediar 2-oxo-clopidogrel. Farmacocinetica metabolitului activ al clopidogrelului și efectele antiplachetare, măsurate prin observarea agregării plachetare *ex vivo*, diferă în funcție de genotipul CYP2C19.

Alela CYP2C19 * 1 corespunde unei metabolizări pe deplin funcțional în timp ce alelele CYP2C19 * 2 și CYP2C19 * 3 sunt nefuncționale. Alelele CYP2C19 * 2 și CYP2C19 * 3 conțin pentru majoritatea alelelor cu funcție redusă la metabolizatorii lenți de rasă caucaziană (85%) și asiatici (99%). Alte alele asociate cu metabolizare absentă sau redusă sunt mai puțin frecvente și includ CYP2C19 * 4, * 5, * 6, * 7 și * 8. Un pacient cu statut de metabolizator lent va poseda două alele cu funcție pierdută așa cum sunt definite mai sus. Frecvențele publicate pentru genotipurile metabolizatorilor lenți CYP2C19 sunt de aproximativ 2% pentru caucazieni, 4% pentru negri și 14% pentru chinezi. Sunt disponibile teste pentru a determina genotipul CYP2C19 unui pacient.

Un studiu clinic încrucișat realizat la 40 de subiecți sănătoși, câte 10 din fiecare din cele patru grupuri de metabolizator CYP2C19 (ultrarapid, extensiv, intermediar și lent), a evaluat răspunsurile farmacocinetice și antiagregante plachetare utilizând o doză de 300 mg, urmată de 75 mg pe zi și o doză de 600 mg, urmată de 150 mg pe zi, fiecare pentru un total 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 schema terapeutică cu dozele 300 mg/75 mg, răspunsurile antiplachetare s-au diminuat la metabolizatorii cu activitate lentă în medie cu 24% (24 ore) și 37% (ziua 5) din valoarea IAP (5 μ M ADP) comparativ cu o reducere de 39% (24 ore) și 58% (ziua 5) la metabolizatorii cu activitate completă și comparativ cu o reducere de 37% (24 ore) și 60% (ziua 5) la metabolizatorii cu activitate intermediară. Atunci când metabolizatorii cu activitate lentă li s-a administrat schema terapeutică cu dozele 600 mg/150 mg, expunerea la metabolitul activ a fost mai mare comparativ cu schema terapeutică cu dozele 300 mg/75 mg. În plus, IAP a fost de 32% (24 ore) și 61% (ziua 5), mai mare comparativ cu metabolizatorii cu activitate lentă la care s-a administrat schema terapeutică cu dozele 300 mg/75 mg și a fost similară cu celelalte grupuri de metabolizatori CYP2C19 la care s-a administrat schema terapeutică cu dozele 300 mg/75 mg. Nu s-a stabilit pe baza rezultatelor studiilor clinice o schemă terapeutică adecvată 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 atingerea stării de echilibru, s-a arătat că expunerea la metabolitul activ a scăzut cu 28% pentru metabolizatorii cu activitate intermediară și cu 72% pentru metabolizatorii cu activitate lentă, în timp ce inhibarea agregării plachetare (5 μ M ADP) a scăzut cu 5,9% 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 frecvență 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 în unul dintre studiile clinice de cohortă (Simon), a fost observată o frecvență crescută a evenimentelor numai la metabolizatorii cu activitate lentă atunci când s-a comparat cu metabolizatorii cu activitate completă.

În studiile clinice CURE, CLARITY, ACTIVE-A și în unul dintre studiile clinice de cohortă (Trenk), nu a fost observată o frecvență 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 asemănătoare celei înregistrate la subiecții sănătoși la care s-a administrat doza de 75 mg 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 utilizează doza terapeutică de 75 mg pe zi și au fost consecința efectului asupra enzimelor hepatice implicate în metabolizare. La subiecții umani care au utilizat 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 care utilizează doza terapeutică de 75 mg pe 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. Studiile de farmacocinetică specifice efectuate cu clopidogrel marcat radioactiv, au arătat că molecula nemodificată sau metabolizată sunt eliminate prin lapte. În

consecință, un efect direct (toxicitate ușoară) sau un efect indirect (modificare a gustului laptelui) nu pot fi excluse.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină (tip pH 102)

Manitol spray-dried (Mannogem EZ)

Hidroxipropilceluloză

Crospovidonă Tip A

Acid citric monohidrat

Macrogol 6000

Acid stearic (Speziol L2SM Tip 50)

Talc

Strat de filmare

Opadry II pink 32K14834 conține:

Hipromeloză (E 464)

Oxid roșu de fer (E172)

Lactoză monohidrat

Triacetin (E 1518)

Dioxid de titan (E 171).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Pentru medicamentul conditionat în blisterele din PA-ALL-PVC/Al: Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru medicamentul conditionat în blisterele din PVC/PE/PVDC/Al: A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PA-ALL-PVC/Al cu 7 comprimate filmate

Cutie cu 2 blistere din PA-ALL-PVC/Al fiecare cu 7 comprimate filmate

Cutie cu 4 blistere din PA-ALL-PVC/Al fiecare cu 7 comprimate filmate

Cutie cu 12 blistere din PA-ALL-PVC/Al fiecare cu 7 comprimate filmate

Cutie cu un blister din PA-ALL-PVC/Al cu 10 comprimate filmate

Cutie cu 3 blistere din PA-ALL-PVC/Al fiecare cu 10 comprimate filmate

Cutie cu 9 blistere din PA-ALL-PVC/Al fiecare cu 10 comprimate filmate

cutie cu 10 blistere din PA-ALL-PVC/Al fiecare cu 10 comprimate filmate

Cutie cu un blister din PVC-PE-PVDC/Al cu 7 comprimate filmate

Cutie cu 2 blistere din PVC-PE-PVDC/Al fiecare cu 7 comprimate filmate
Cutie cu 4 blistere din PVC-PE-PVDC/Al fiecare cu 7 comprimate filmate
Cutie cu 12 blistere din PVC-PE-PVDC/Al fiecare cu 7 comprimate filmate.

Cutie cu un blister din PVC-PE-PVDC/Al cu 10 comprimate filmate
Cutie cu 3 blistere din PVC-PE-PVDC/Al fiecare cu 10 comprimate filmate
Cutie cu 9 blistere din PVC-PE-PVDC/Al fiecare cu 10 comprimate filmate
Cutie cu 10 blistere din PVC-PE-PVDC/Al fiecare cu 10 comprimate filmate

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

ARENA GROUP S.A
Str. Ștefan Mihăileanu, nr.31
Sector 2, București, cod 024022
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11109/2018/01-16

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2018