

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopidogrel Teva 75 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di clopidogrel (come idrogenosolfato).

### Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 59,05 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compresse rivestite con film, da rosa chiaro a rosa, a forma di capsula, con inciso "93" su un lato e "7314" sull'altro lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### *Prevenzione secondaria di eventi di origine aterotrombotica*

Clopidogrel è indicato nei:

- Pazienti adulti affetti da infarto miocardico (da pochi giorni fino a meno di 35), ictus ischemico (da 7 giorni fino a meno di 6 mesi) o arteriopatia obliterante periferica comprovata
- Pazienti adulti affetti da sindrome coronarica acuta:
  - sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q), inclusi pazienti sottoposti a posizionamento di stent in seguito a intervento coronarico percutaneo, in associazione con acido acetilsalicilico (ASA).
  - sindrome coronarica acuta con innalzamento del tratto ST in associazione con ASA nei pazienti in terapia farmacologica candidati alla terapia trombolitica.

#### *Prevenzione di eventi di origine aterotrombotica e tromboembolica nella fibrillazione atriale*

Clopidogrel in associazione con ASA è indicato nella prevenzione di eventi di origine aterotrombotica e tromboembolica, incluso l'ictus nei pazienti adulti con fibrillazione atriale che possiedono almeno un fattore di rischio per eventi vascolari, non idonei ad un trattamento a base di antagonisti della vitamina K (AVK) e che possiedono un basso rischio di sanguinamento.

Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.1.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

- Adulti e anziani  
Clopidogrel va somministrato in dose giornaliera singola di 75 mg.  
Nei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta:
  - sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q): il trattamento con clopidogrel deve essere iniziato con una singola dose di carico di 300 mg e quindi continuato con 75 mg una volta al giorno (in associazione ad acido acetilsalicilico (ASA) 75 mg -325 mg al giorno). Dato che dosi superiori di ASA sono state correlate con un più alto rischio di sanguinamento, si

consiglia che la dose di ASA non sia superiore a 100 mg. La durata ottimale del trattamento non è stata formalmente stabilita. I dati degli studi clinici sostengono l'uso fino a 12 mesi e il beneficio massimo è stato osservato a 3 mesi (vedere paragrafo 5.1).

- infarto miocardico acuto con innalzamento del tratto ST: clopidogrel deve essere somministrato in dose singola giornaliera di 75 mg iniziando con una dose di carico di 300 mg in associazione ad ASA, con o senza trombolitici. Nei pazienti di età superiore ai 75 anni clopidogrel deve essere iniziato senza dose di carico. La terapia combinata deve essere iniziata il prima possibile dal momento della comparsa dei sintomi e continuata per almeno 4 settimane. Il beneficio dell'associazione di clopidogrel con ASA oltre le quattro settimane non è stato studiato in questo contesto (vedere paragrafo 5.1).

Nei pazienti con fibrillazione atriale, clopidogrel può essere somministrato in dose singola giornaliera di 75 mg. Il trattamento con ASA (75-100 mg al giorno) deve essere iniziato e continuato in associazione con clopidogrel (vedere paragrafo 5.1).

Se viene omessa una dose:

- entro 12 ore dall'assunzione programmata: il paziente deve assumere immediatamente la dose e prendere la dose successiva all'orario abituale.
- se sono trascorse più di 12 ore: il paziente deve prendere la dose successiva all'orario abituale e non deve prendere una dose doppia.

#### *Popolazione pediatrica*

Clopidogrel non deve essere usato nei bambini a causa di problematiche di efficacia. (vedere paragrafo 5.1)

#### *Compromissione renale*

L'esperienza terapeutica in pazienti con compromissione renale è limitata (vedere paragrafo 4.4).

#### *Compromissione epatica*

L'esperienza terapeutica in pazienti con moderata disfunzione epatica che possono avere una diatesi emorragica è limitata (vedere paragrafo 4.4).

#### Modo di somministrazione

Uso orale

La compressa può essere presa durante o lontano dai pasti.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 2 o al paragrafo 6.1.
- Compromissione epatica severa.
- Sanguinamento patologico in atto come ad es. in presenza di ulcera peptica o di emorragia intracranica.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### *Sanguinamento e patologie di tipo ematologico*

A causa del rischio di sanguinamento e di reazioni avverse di tipo ematologico, l'esecuzione di un esame emocromocitometrico e/o di altri esami appropriati, deve subito essere presa in considerazione ogni volta si presentino sintomi clinici che suggeriscono sanguinamento durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8). Così come per altri farmaci antiaggreganti piastrinici, clopidogrel deve essere usato con cautela nei pazienti che possono essere a rischio di aumentato sanguinamento in seguito a trauma, chirurgia o altre condizioni patologiche e nei pazienti in trattamento con ASA, eparina, inibitori della glicoproteina IIb/IIIa o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) compresi gli inibitori della COX-2, o gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), o forti induttori del CYP2C19 o altri farmaci associati a rischio di sanguinamento come la pentossifillina (vedere paragrafo 4.5). I pazienti devono essere accuratamente seguiti per individuare ogni segno di

sanguinamento, compreso il sanguinamento occulto, in particolare durante le prime settimane di trattamento e/o dopo procedure cardiache invasive o interventi chirurgici. La somministrazione contemporanea di clopidogrel e anticoagulanti orali non è consigliata dato che può determinare l'aumento dell'intensità dei sanguinamenti (vedere paragrafo 4.5).

Se un paziente deve sottoporsi ad intervento chirurgico elettivo per il quale un'attività antiaggregante piastrinica è temporaneamente non consigliabile, occorre interrompere l'uso di clopidogrel 7 giorni prima dell'intervento. Prima di essere sottoposti ad eventuale intervento chirurgico e prima di assumere un nuovo farmaco i pazienti devono avvisare il medico ed il dentista che sono in trattamento con clopidogrel. Clopidogrel prolunga il tempo di sanguinamento e va usato con cautela in pazienti che presentino lesioni a tendenza emorragica (particolarmente gastrointestinali e intraoculari).

I pazienti devono essere avvertiti che l'uso di clopidogrel (da solo o in associazione con ASA) potrebbe prolungare un eventuale sanguinamento e che devono informare il medico di ogni emorragia anomala (localizzazione o durata) che si possa manifestare.

#### *Porpora trombotica trombocitopenica (PTT)*

Molto raramente, in seguito all'uso di clopidogrel, talvolta dopo una breve esposizione, è stata segnalata porpora trombotica trombocitopenica (PTT). Questa è caratterizzata da trombocitopenia e anemia emolitica microangiopatica associata o a problemi neurologici, disfunzione renale o a febbre. La PTT è una condizione potenzialmente fatale che richiede un trattamento immediato compresa la plasmaferesi.

#### *Emofilia acquisita*

L'emofilia acquisita è stata riportata in seguito all'uso di clopidogrel. In caso di isolato prolungamento del Tempo di Tromboplastina Parziale attivata (aPTT) con o senza emorragia in atto, l'emofilia acquisita dovrebbe essere presa in considerazione. Pazienti con una diagnosi confermata di emofilia acquisita dovrebbero essere gestiti e trattati da medici specialisti. Il trattamento con clopidogrel deve essere interrotto.

#### *Ictus ischemico recente*

Per la mancanza di dati, clopidogrel non può essere consigliato durante i primi 7 giorni successivi a ictus ischemico acuto.

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

Farmacogenetica: Quando clopidogrel viene somministrato al dosaggio raccomandato nei pazienti metabolizzatori lenti del CYP2C19, la formazione del metabolita attivo di clopidogrel è ridotta e l'effetto sulla funzionalità piastrinica è minore. Sono disponibili dei test per identificare il genotipo CYP2C19 di un paziente.

Poiché clopidogrel è trasformato nel suo metabolita attivo in parte dal CYP2C19, ci si attende che l'uso di medicinali che inibiscono l'attività di questo enzima porti ad una riduzione dei livelli farmacologici del metabolita attivo di clopidogrel. La rilevanza clinica di questa interazione non è certa. Per precauzione, l'uso concomitante di inibitori forti o moderati del CYP2C19 deve essere scoraggiato (vedere paragrafo 4.5 per un elenco degli inibitori del CYP2C19; vedere anche paragrafo 5.2).

Ci si attende che l'uso di medicinali che inducono l'attività del CYP2C19 porti un aumento dei livelli farmacologici del metabolita attivo di clopidogrel, e questo può potenziare il rischio di sanguinamento. A titolo precauzionale, l'uso concomitante di forti induttori del CYP2C19 deve essere scoraggiato (vedere paragrafo 4.5).

#### *Substrati del CYP2C8*

Si richiede cautela nei pazienti trattati in maniera concomitante con clopidogrel e medicinali che sono substrati del CYP2C8 (vedere paragrafo 4.5).

#### *Reazioni crociate tra le tienopiridine*

I pazienti devono essere valutati per la storia clinica di ipersensibilità alle tienopiridine (come clopidogrel, ticlopidina, prasugrel) dal momento che una reattività crociata è stata riportata tra le tienopiridine (vedere paragrafo 4.8). Le tienopiridine possono provocare reazioni allergiche da moderate a severe come rash, angioedema o reazioni ematologiche crociate quali trombocitopenia e neutropenia. I pazienti che hanno manifestato una precedente reazione allergica e/o ematologica ad una tienopiridina possono avere un aumentato rischio di sviluppare la stessa o un'altra reazione ad un'altra tienopiridina. Si consiglia di monitorare i segni di ipersensibilità in pazienti con un'allergia nota alle tienopiridine.

#### *Compromissione renale*

L'esperienza terapeutica con clopidogrel è limitata in pazienti con compromissione renale. Clopidogrel deve quindi essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

#### *Compromissione epatica*

L'esperienza terapeutica con clopidogrel è limitata in pazienti con moderata disfunzione epatica che possono avere una diatesi emorragica. Clopidogrel deve quindi essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

#### Eccipienti

##### *Lattosio*

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

##### *Sodio*

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

*Medicinali associati a rischio di sanguinamento:* esiste un aumentato rischio di sanguinamento a causa del potenziale effetto additivo. La somministrazione concomitante di medicinali associati a rischio di sanguinamento deve essere intrapresa con cautela (vedere paragrafo 4.4).

*Anticoagulanti orali:* la somministrazione contemporanea di clopidogrel e anticoagulanti orali non è consigliata dato che può determinare l'aumento dell'intensità dei sanguinamenti (vedere paragrafo 4.4). Anche se la somministrazione di clopidogrel 75 mg/die non ha modificato la farmacocinetica di S-warfarin o l'International Normalised Ratio (INR) nei pazienti in trattamento a lungo termine con warfarin, la co-somministrazione di clopidogrel e warfarin aumenta il rischio di sanguinamento a causa degli effetti indipendenti sull'emostasi.

*Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa:* clopidogrel deve essere usato con cautela nei pazienti che ricevono in concomitanza inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (vedere paragrafo 4.4).

*Acido acetilsalicilico (ASA):* ASA non modifica l'inibizione, mediata da clopidogrel, dell'aggregazione piastrinica ADP-indotta; clopidogrel però potenzia l'effetto di ASA sull'aggregazione piastrinica indotta dal collagene. Tuttavia, la somministrazione contemporanea di 500 mg di ASA due volte die per un giorno, non ha ulteriormente prolungato in modo significativo il tempo di sanguinamento indotto da clopidogrel. Tra clopidogrel e acido acetilsalicilico è possibile un'interazione farmacodinamica, con un aumento del rischio di sanguinamento. Quindi l'uso concomitante deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia, clopidogrel e ASA sono stati somministrati insieme per periodi fino a 1 anno (vedere paragrafo 5.1).

*Eparina:* in uno studio clinico condotto su soggetti sani, in seguito a somministrazione di clopidogrel non si è resa necessaria nessuna modifica della dose di eparina né è stato alterato l'effetto di eparina sulla coagulazione. La somministrazione contemporanea di eparina non ha avuto alcun effetto sull'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da clopidogrel. Tra clopidogrel ed eparina è

possibile un'interazione farmacodinamica, con un aumento del rischio di sanguinamento. Quindi l'uso concomitante deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 4.4).

*Trombolitici:* la sicurezza della somministrazione contemporanea di clopidogrel, farmaci trombolitici fibrino o non-fibrino specifici ed eparine è stata studiata in pazienti con infarto miocardico acuto. L'incidenza di sanguinamento clinicamente significativo era simile a quella osservata quando farmaci trombolitici ed eparina erano somministrati insieme con ASA (vedere paragrafo 4.8).

*FANS:* in uno studio clinico condotto su volontari sani, la somministrazione contemporanea di clopidogrel e naproxene ha determinato un aumento del sanguinamento gastrointestinale occulto. Tuttavia per la mancanza di studi di interazione con altri FANS, attualmente non risulta chiaro se esiste un aumento di rischio di sanguinamento gastrointestinale con tutti i FANS. Di conseguenza, la somministrazione contemporanea di FANS compresi gli inibitori della COX-2 e clopidogrel va eseguita con cautela (vedere paragrafo 4.4).

*Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI):* dal momento che gli SSRI influenzano l'attivazione piastrinica e aumentano il rischio di sanguinamento, la somministrazione concomitante di SSRI con clopidogrel deve essere effettuata con cautela.

*Altre terapie concomitanti:*

**Induttori del CYP2C19**

Poiché clopidogrel è metabolizzato nel suo metabolita attivo in parte dal CYP2C19, ci si attende che l'uso di medicinali che inducono l'attività di questo enzima porti un aumento dei livelli farmacologici del metabolita attivo di clopidogrel.

La rifampicina induce fortemente il CYP2C19, determinando sia un aumento del livello del metabolita attivo di clopidogrel sia un'inibizione piastrinica, che in particolare può potenziare il rischio di sanguinamento. A titolo precauzionale, l'uso concomitante di forti induttori del CYP2C19 deve essere scoraggiato (vedere paragrafo 4.4).

*Inibitori del CYP2C19*

Poiché clopidogrel è trasformato nel suo metabolita attivo in parte dal CYP2C19, ci si attende che l'uso di farmaci che inibiscono l'attività di questo enzima porti ad una riduzione dei livelli farmacologici del metabolita attivo di clopidogrel. La rilevanza clinica di questa interazione non è certa. Come precauzione, l'uso concomitante di inibitori forti o moderati del CYP2C19 deve essere scoraggiato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Farmaci che sono inibitori forti o moderati del CYP2C19 includono per esempio omeprazolo ed esomeprazolo, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemide, voriconazolo, fluconazolo, ticlopidina, carbamazepina ed efavirenz.

*Inibitori della Pompa Protonica (IPP):*

La somministrazione di omeprazolo, alla dose singola di 80 mg/die, e di clopidogrel sia contemporanea che a distanza di 12 ore l'una dall'altro, ha diminuito l'esposizione al metabolita attivo del 45% (dose di carico) e del 40% (dose di mantenimento). La diminuzione era associata alla riduzione dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica del 39% (dose di carico) e del 21% (dose di mantenimento). Ci si attende che con clopidogrel l'esomeprazolo dia una simile interazione.

Dati contraddittori sulle implicazioni cliniche di questa interazione farmacocinetica (PK)/farmacodinamica (PD) in termini di eventi cardiovascolari maggiori sono stati riportati sia in studi clinici che osservazionali. Per precauzione, l'uso concomitante di omeprazolo e esomeprazolo deve essere scoraggiato (vedere paragrafo 4.4).

Riduzioni meno marcate dell'esposizione al metabolita sono state osservate con pantoprazolo e lansoprazolo.

Le concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo erano ridotte del 20% (dose di carico) e del 14% (dose di mantenimento) durante il trattamento contemporaneo con pantoprazolo 80 mg in mono somministrazione giornaliera. Ciò era associato ad una riduzione dell'inibizione media dell'aggregazione piastrinica del 15% e 11% rispettivamente. Questi risultati indicano che clopidogrel può essere somministrato con pantoprazolo.

Non c'è dimostrazione che altri medicinali che riducono l'acidità gastrica quali gli anti H2 o gli antiacidi interferiscano con l'attività antiaggregante piastrinica di clopidogrel.

*Terapia anti-retrovirale potenziata (ART):* I pazienti affetti da HIV trattati con terapie anti-retrovirali potenziate (ART) sono ad alto rischio di eventi vascolari.

Un'inibizione piastrinica significativamente ridotta è stata dimostrata nei pazienti con HIV trattati con ART potenziata con ritonavir o cobicistat. Sebbene la rilevanza clinica di questi risultati sia incerta, ci sono state segnalazioni spontanee di pazienti con infezione da HIV trattati con ART potenziata con ritonavir, che hanno avuto eventi ri-occlusivi dopo la disostruzione o hanno subito eventi trombotici in un programma di trattamento con clopidogrel utilizzando la dose di carico. L'inibizione piastrinica media può essere ridotta con l'uso concomitante di clopidogrel e ritonavir. Pertanto, l'uso concomitante di clopidogrel con terapie ART potenziate dovrebbe essere scoraggiato.

*Altri medicinali:* numerosi altri studi clinici sono stati condotti con clopidogrel ed altre terapie concomitanti per studiare potenziali interazioni di tipo farmacodinamico e farmacocinetico. Non si sono osservate interazioni farmacodinamiche di rilievo quando clopidogrel veniva somministrato con atenololo o nifedipina da soli o in associazione. Inoltre, l'attività farmacodinamica di clopidogrel non era influenzata in modo significativo dalla somministrazione contemporanea di fenobarbital o estrogeni.

La farmacocinetica di digossina e di teofillina non era modificata dalla somministrazione contemporanea di clopidogrel. Gli antiacidi non alteravano l'assorbimento di clopidogrel.

I dati dello studio CAPRIE indicano che fenitoina e tolbutamide che sono metabolizzati dal CYP2C9 possono essere somministrati contemporaneamente a clopidogrel con sicurezza.

*Medicinali substrati del CYP2C8:* Clopidogrel ha dimostrato di aumentare l'esposizione a repaglinide nei volontari sani. Studi *in vitro* hanno mostrato che l'aumento dell'esposizione a repaglinide è dovuto all'inibizione del CYP2C8 da parte del metabolita glucuronide di clopidogrel. A causa del rischio di un aumento delle concentrazioni plasmatiche, la somministrazione concomitante di clopidogrel e medicinali eliminati principalmente attraverso il metabolismo del CYP2C8 (ad esempio, repaglinide, paclitaxel) deve essere intrapresa con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Oltre alle informazioni descritte sopra sulle specifiche interazioni con farmaci, non sono stati condotti studi di interazione con clopidogrel e alcuni farmaci comunemente somministrati ai pazienti affetti da patologia aterotrombotica. Tuttavia, i pazienti inclusi negli studi clinici con clopidogrel hanno ricevuto diverse terapie concomitanti inclusi diuretici, beta bloccanti, ACE inibitori, calcio antagonisti, ipocolesterolemizzanti, vasodilatatori coronarici, antidiabetici (inclusa insulina), farmaci antiepilettici e antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa senza evidenza di interazioni negative clinicamente significative.

Come con altri inibitori orali del P2Y12, la co-somministrazione di agonisti degli oppioidi potrebbe ritardare e ridurre l'assorbimento di clopidogrel presumibilmente a causa di uno svuotamento gastrico rallentato. La rilevanza clinica non è nota. Considerare l'uso di un antiaggregante piastrinico parenterale nei pazienti con sindrome coronarica acuta che richiedono la co-somministrazione di morfina o altri agonisti degli oppioidi.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Poiché non sono disponibili dati clinici relativi all'esposizione a clopidogrel in gravidanza, come misura precauzionale è preferibile non usare clopidogrel durante la gravidanza.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

#### Allattamento

Non è noto se clopidogrel sia escreto nel latte umano. Gli studi su animali hanno dimostrato che clopidogrel viene escreto nel latte. Come misura precauzionale, non si deve continuare l'allattamento durante il trattamento con Clopidogrel Teva.

#### Fertilità

Negli studi su animali, clopidogrel non ha mostrato alterazioni della fertilità.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Clopidogrel non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### *Riassunto del profilo di sicurezza*

La sicurezza di clopidogrel è stata valutata in più di 44.000 pazienti che hanno partecipato agli studi clinici, di cui oltre 12.000 trattati per 1 anno o più. Nello studio CAPRIE clopidogrel, alla dose di 75 mg/die, è risultato, nel complesso, comparabile a ASA 325 mg/die indipendentemente dall'età, sesso e razza dei pazienti. Le reazioni avverse clinicamente rilevanti osservate negli studi CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT e ACTIVE-A sono discusse di seguito. In aggiunta all'esperienza degli studi clinici, sono state segnalate spontaneamente reazioni avverse.

Il sanguinamento è la reazione più comunemente segnalata sia negli studi clinici che nell'esperienza post-marketing, in cui è stato segnalato principalmente durante il primo mese di trattamento.

Nello studio CAPRIE tanto nei pazienti trattati con clopidogrel che in quelli trattati con ASA, l'incidenza complessiva di ogni tipo di sanguinamento è stata del 9,3%. L'incidenza dei casi gravi è stata simile per clopidogrel e per ASA.

Nello studio CURE, non si è verificato eccesso di sanguinamenti maggiori con clopidogrel più ASA nei 7 giorni successivi ad intervento di bypass coronarico nei pazienti che hanno interrotto la terapia per più di 5 giorni prima dell'intervento. Nei pazienti invece che sono rimasti in terapia nei 5 giorni precedenti l'intervento di bypass, l'incidenza è stata del 9,6% per clopidogrel più ASA e del 6,3% per placebo più ASA.

Nello studio CLARITY, si è verificato un aumento complessivo di sanguinamenti nel gruppo trattato con clopidogrel più ASA rispetto al gruppo placebo più ASA. L'incidenza di sanguinamenti maggiori è risultata simile nei gruppi. Questo risultato è stato coerente nei sottogruppi di pazienti definiti sulla base delle caratteristiche al basale e per tipo di terapia fibrinolitica o eparinica.

Nello studio COMMIT, il tasso complessivo di sanguinamenti maggiori non cerebrali o di sanguinamenti cerebrali è risultato basso e simile nei due gruppi.

Nello studio ACTIVE-A, il tasso complessivo di sanguinamenti maggiori è risultato superiore nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA rispetto al gruppo in trattamento con placebo + ASA (6,7% vs 4,3%). I sanguinamenti maggiori erano principalmente di origine extracraniale in entrambi i gruppi (5,3% nel gruppo clopidogrel + ASA; 3,5% nel gruppo placebo + ASA), manifestatisi per lo più nel tratto gastrointestinale (3,5% vs 1,8%). Nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA è stato osservato un eccesso di sanguinamenti intracranici rispetto al gruppo trattato con placebo + ASA (1,4% vs 0,8%



rispettivamente). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i gruppi relativamente al tasso di emorragia fatale (1,1% nel gruppo clopidogrel + ASA e 0,7% nel gruppo placebo + ASA) e di ictus emorragico (0,8% e 0,6% rispettivamente).

#### *Tabella delle reazioni avverse*

Reazioni avverse osservate negli studi clinici o che sono state segnalate spontaneamente sono riportate nella tabella sottostante. La loro frequenza è definita utilizzando le seguenti convenzioni: comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro, non nota*</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, inclusa neutropenia severa	Porpora trombotica trombocitopenica (PTT) (vedere paragrafo 4.4), anemia aplastica, pancitopenia, agranulocitosi, trombocitopenia severa, emofilia acquisita Tipo A, granulocitopenia, anemia
Patologie cardiache				Sindrome di Kounis (angina allergica vasospastica / infarto miocardico allergico) nel contesto di una reazione di ipersensibilità dovuta a clopidogrel*
Disturbi del sistema immunitario				Malattia da siero, reazioni anafilattoidi, reazione crociata di ipersensibilità tra le tienopiridine (come ticlopidina, prasugrel) (vedere paragrafo 4.4)*, sindrome insulinica autoimmune, che può portare a ipoglicemia severa, in particolare nei pazienti con sottotipo HLA DRA4 (più frequente nella popolazione giapponese)*
Disturbi psichiatrici				Allucinazioni, confusione

Patologie del sistema nervoso		Sanguinamento intracranico (sono stati segnalati alcuni casi ad esito fatale), cefalea, parestesia, capogiro		Alterazioni del gusto, ageusia
Patologie dell'occhio		Sanguinamento intraoculare (congiuntivale, oculare, retinico)		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine	
Patologie vascolari	Ematoma			Emorragia severa, emorragia di ferita chirurgica, vasculite, ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi			Sanguinamento del tratto respiratorio (emottisi, emorragia polmonare), broncospasmo, polmonite interstiziale, polmonite eosinofila
Patologie gastrointestinali	Emorragia gastrointestinale, diarrea, dolore addominale, dispepsia	Ulcera gastrica e ulcera duodenale, gastrite, vomito, nausea, costipazione, flatulenza	Emorragia retroperitoneale	Emorragia gastrointestinale e retroperitoneale ad esito fatale, pancreatite, colite (compresa colite ulcerosa o linfocitica), stomatite
Patologie epatobiliari				Insufficienza epatica acuta, epatite, prova di funzionalità epatica anormale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Lividura	Rash, prurito, sanguinamento cutaneo (porpora)		Dermatite bollosa (necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens Johnson, eritema multiforme, pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP)), angioedema, sindrome di ipersensibilità indotta da farmaci, rash da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), rash eritematoso o esfoliativo, orticaria, eczema, lichen planus.
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia	
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e dell'osso				Sanguinamento muscoloscheletrico (emartro), artrite, artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie		Ematuria		Glomerulonefrite, creatinina ematica aumentata
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sanguinamento in sede di iniezione			Febbre
Esami diagnostici		Tempo di sanguinamento prolungato, conta dei neutrofili diminuita, conta delle piastrine diminuita		

\* Informazione relativa a clopidogrel con frequenza "non nota".

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## 4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio di clopidogrel può portare ad un prolungamento del tempo di sanguinamento e a conseguenti complicazioni emorragiche. Nel caso in cui si osservino dei sanguinamenti, si dovrà prendere in considerazione un'appropriate terapia.

Non sono noti antidoti all'attività farmacologica di clopidogrel. Quando fosse richiesta una rapida correzione del prolungamento del tempo di sanguinamento, una trasfusione di piastrine può invertire gli effetti di clopidogrel.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antitrombotici, antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina, codice ATC: B01AC04.

#### Meccanismo d'azione

Clopidogrel è un profarmaco, uno dei suoi metaboliti è un inibitore dell'aggregazione piastrinica. Clopidogrel deve essere metabolizzato dagli enzimi del CYP450 per produrre il metabolita attivo che inibisce l'aggregazione piastrinica. Il metabolita attivo di clopidogrel inibisce selettivamente il legame dell'adenosina-difosfato (ADP) al suo recettore piastrinico P2Y<sub>12</sub>, e di conseguenza inibisce l'attivazione del complesso glicoproteico GPIIb-IIIa mediata dall'ADP, e pertanto l'aggregazione piastrinica risulta inibita. A causa del legame irreversibile, le piastrine esposte a clopidogrel sono influenzate per il resto della loro vita (circa 7-10 giorni) ed il recupero della funzione piastrinica normale avviene con un andamento dipendente dal ricambio piastrinico. Anche l'aggregazione piastrinica indotta da agonisti diversi dall'ADP è inibita dal blocco dell'amplificazione dell'attivazione piastrinica dovuta all'ADP rilasciato.

Poiché il metabolita attivo è prodotto dall'attività degli enzimi del CYP450, alcuni dei quali sono polimorfi o soggetti a inibizione da altri medicinali, non tutti i pazienti avranno una inibizione piastrinica adeguata.

#### Effetti farmacodinamici

Dosi ripetute di 75 mg al giorno hanno prodotto una notevole inibizione dell'aggregazione piastrinica ADP-indotta già dal primo giorno; l'inibizione è aumentata progressivamente fino a stabilizzarsi tra il terzo ed il settimo giorno. In questa condizione di "steady-state" il livello medio di inibizione osservato con una dose di 75 mg al giorno era compreso tra 40-60%. L'aggregazione piastrinica ed il tempo di sanguinamento sono tornati gradualmente ai valori di base in genere entro 5 giorni dall'interruzione del trattamento.

#### Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di clopidogrel sono state valutate in 5 studi in doppio-cieco che hanno coinvolto più di 88.000 pazienti: lo studio CAPRIE, di confronto tra clopidogrel e ASA, e gli studi CURE, CLARITY, COMMIT e ACTIVE-A di confronto tra clopidogrel e placebo, entrambi somministrati in associazione con ASA ed altre terapie standard.

#### *Infarto miocardico recente (IM), ictus recente o arteriopatia obliterante periferica documentata*

Lo studio CAPRIE è stato condotto su 19.185 pazienti con aterosclerosi manifestatesi con recente infarto miocardico (<35 giorni), recente ictus ischemico (tra 7 giorni e 6 mesi), o arteriopatia obliterante periferica comprovata (AOP). I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con clopidogrel 75 mg/die oppure con ASA 325 mg/die, e osservati per un periodo da 1 a 3 anni. Nel sottogruppo con infarto miocardico la maggior parte dei pazienti è stata trattata con ASA per i primissimi giorni seguenti l'infarto miocardico acuto.

Clopidogrel ha ridotto significativamente l'incidenza di nuovi eventi ischemici ("end point" combinato di infarto miocardico, ictus ischemico e morte vascolare) rispetto ad ASA. Nell'analisi "intention to treat", 939 eventi sono stati osservati nel gruppo clopidogrel e 1.020 eventi con ASA, (riduzione del rischio relativo (RRR) 8,7%, [IC 95%: da 0,2 a 16,4 ]; p=0,045), che corrisponde, per ogni 1.000 pazienti trattati per 2 anni, a 10 ulteriori pazienti [IC: da 0 a 20] ai quali sono stati evitati nuovi eventi ischemici. L'analisi della mortalità totale quale endpoint secondario non ha mostrato nessuna differenza significativa tra clopidogrel (5,8%) e ASA (6,0%).

Nell'analisi dei sottogruppi eseguita per patologia qualificante (infarto miocardico, ictus ischemico ed arteriopatia obliterante periferica) il beneficio è apparso essere più consistente (raggiungendo la significatività statistica a p=0,003) nei pazienti arruolati per arteriopatia obliterante periferica (in special modo per quelli con precedenti di infarto miocardico) (RRR=23,7%; IC: da 8,9 a 36,2) e meno consistente (non significativamente diverso da ASA) nei pazienti con ictus (RRR=7,3%; IC: da -5,7 a 18,7 [p=0,258]). Nei pazienti arruolati nello studio sulla sola base di un recente infarto miocardico, clopidogrel è stato numericamente inferiore, ma non statisticamente diverso da ASA (RRR=- 4,0%; IC: da -22,5 a 11,7 [p=0,639]). Inoltre una analisi dei sottogruppi per età ha indicato che il beneficio di clopidogrel nei pazienti oltre 75 anni è stato inferiore a quello osservato nei pazienti di età ≤75 anni.

Dato che lo studio CAPRIE non è stato dimensionato per valutare l'efficacia nei singoli sottogruppi, non risulta chiaro se le differenze nella riduzione del rischio relativo per le varie patologie qualificanti siano reali oppure siano dovute al caso.

#### *Sindrome coronarica acuta*

Lo studio CURE è stato condotto su 12.562 pazienti con sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q), che avevano presentato l'inizio del loro più recente episodio di dolore toracico o sintomi coerenti con ischemia nelle 24 ore precedenti. I pazienti dovevano presentare o modificazioni ECG compatibili con nuova ischemia o elevazione degli enzimi cardiaci o della troponina I o T almeno 2 volte il limite superiore della norma. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con clopidogrel (dose di carico 300 mg seguita da 75 mg/die, N=6.259) o con placebo (N=6.303), entrambi somministrati in associazione con ASA (75-325 mg una volta al giorno) e altre terapie standard. I pazienti sono stati trattati fino ad un anno. Nello studio CURE, 823 pazienti (6,6%) hanno ricevuto una terapia concomitante di antagonisti dei recettori GPIIb/IIIa. Eparina è stata somministrata in più del 90% dei pazienti e la relativa percentuale di sanguinamento tra clopidogrel e placebo non è stata significativamente influenzata dalla terapia concomitante con eparina.

Il numero di pazienti che ha manifestato l'endpoint primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, o ictus) è stato di 582 (9,3%) nel gruppo trattato con clopidogrel e di 719 (11,4%) nel gruppo trattato con placebo, con una riduzione del rischio relativo del 20% (IC 95% da 10% a 28%; p=0,00009) per il gruppo clopidogrel (17% di riduzione del rischio relativo quando i pazienti sono stati trattati in modo conservativo, 29% quando sono stati sottoposti a angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA) con o senza stent e 10% quando sono stati sottoposti a innesto di bypass aortocoronarico (CABG). Sono stati prevenuti nuovi eventi cardiovascolari (endpoint primario) con una riduzione del rischio relativo del 22% (IC: da 8,6 a 33,4), 32% (IC: da 12,8 a 46,4), 4% (IC: da -26,9 a 26,7), 6% (IC: da -33,5 a 34,3) e 14% (IC: da -31,6 a 44,2), durante gli intervalli dello studio 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 e 9-12 mesi, rispettivamente. Pertanto, oltre a 3 mesi di trattamento, il beneficio osservato nel gruppo clopidogrel + ASA non era ulteriormente aumentato mentre il rischio di emorragia persisteva (vedere paragrafo 4.4).

L'uso di clopidogrel nel CURE era associato con una diminuzione della necessità di un trattamento trombolitico (RRR=43,3%; IC: da 24,3% a 57,5%) e inibitori di GPIIb/IIIa (RRR=18,2%; IC: 6,5%, 28,3%).

Il numero di pazienti che ha manifestato l'endpoint co-primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus o ischemia refrattaria) è stato di 1.035 (16,5%) nel gruppo trattato con clopidogrel e di 1.187 (18,8%) nel gruppo trattato con placebo, con una riduzione del rischio relativo del 14% (IC

95% da 6% a 21%,  $p=0,0005$ ) per il gruppo trattato con clopidogrel. Questo beneficio è stato principalmente determinato da una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza dell'infarto miocardico [287 (4,6%) nel gruppo trattato con clopidogrel e 363 (5,8%) nel gruppo trattato con placebo]. Non si è osservato nessun effetto sulla percentuale di riospedalizzazione per angina instabile.

I risultati ottenuti nelle popolazioni con caratteristiche differenti (per es. angina instabile o infarto miocardico senza onde Q, livelli di rischio basso o alto, diabete, necessità di rivascolarizzazione, età, sesso, ecc.) si sono rivelati coerenti con i risultati dell'analisi primaria. In particolare, in un'analisi a posteriori in 2.172 pazienti (17% della popolazione totale dello studio CURE) che erano stati sottoposti a posizionamento di stent (Stent-CURE), i dati hanno mostrato una significativa RRR del 26,2% a favore di clopidogrel rispetto a placebo per l'endpoint co-primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus) ed una significativa RRR del 23,9% per il secondo endpoint co-primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus o ischemia refrattaria). Inoltre, il profilo di sicurezza di clopidogrel in questo sottogruppo di pazienti non ha evidenziato particolari problemi. Pertanto, i risultati ottenuti da questo sottogruppo sono in linea con i risultati complessivi dello studio.

Il beneficio osservato con clopidogrel si è dimostrato indipendente dall'utilizzo di altre terapie cardiovascolari in acuto e a lungo termine (come eparina/EBPM, antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa, farmaci ipolipemizzanti, beta bloccanti, e ACE inibitori). L'efficacia di clopidogrel è risultata indipendente dalla dose di ASA (75-325 mg una volta al giorno).

Nei pazienti con IM acuto con innalzamento del tratto ST, la sicurezza e l'efficacia di clopidogrel sono state valutate in 2 studi, CLARITY e COMMIT, randomizzati, in doppio-cieco, controllati con placebo.

Lo studio CLARITY ha arruolato 3.491 pazienti che si presentavano entro 12 ore dall'esordio di un IM con innalzamento del tratto ST ed erano candidati alla terapia trombolitica. I pazienti hanno ricevuto clopidogrel (dose di carico di 300 mg, seguita da 75 mg/die,  $n=1.752$ ) oppure placebo ( $N=1.739$ ), entrambi in associazione con ASA (dose di carico da 150 a 325 mg, seguita da 75-162 mg/die), un farmaco fibrinolitico e, laddove necessario, eparina. I pazienti sono stati osservati per 30 giorni. L'endpoint primario era rappresentato dalla comparsa di uno dei seguenti eventi: occlusione dell'arteria correlata all'infarto, riscontrabile all'angiografia pre-dimissione, oppure la morte, oppure una recidiva di IM prima della coronarografia. Per i pazienti che non sono stati sottoposti a coronarografia, l'endpoint primario era rappresentato da morte o recidiva di IM entro il giorno 8 oppure entro la dimissione dall'ospedale. La popolazione dei pazienti includeva il 19,7% di donne e il 29,2% di pazienti di età=65 anni. Globalmente il 99,7% dei pazienti hanno ricevuto fibrinolitici (fibrino specifici : 68,7%, non fibrino specifici: 31,1%), l'89,5% eparina, il 78,7% beta bloccanti, il 54,7% ACE inibitori e il 63% statine.

L'incidenza dell'endpoint primario è stata del quindici per cento (15,0%) nei pazienti del gruppo trattato con clopidogrel e del 21,7% nei pazienti del gruppo placebo, con una riduzione assoluta del 6,7% ed una riduzione del rischio del 36 % a favore di clopidogrel (95% CI: 24, 47%;  $p<0,001$ ), principalmente correlata ad una riduzione delle occlusioni delle arterie correlate all'infarto. Tale beneficio è stato coerente in tutti i sottogruppi prespecificati inclusi i sottogruppi per età e sesso, localizzazione dell'infarto e tipo di fibrinolitico o eparina utilizzati.

Lo studio COMMIT con disegno fattoriale 2x2 ha arruolato 45.852 pazienti che si presentavano entro le 24 ore dall'inizio dei sintomi di sospetto IM, con il supporto di anomalie all'ECG (ad es. innalzamento del tratto ST, abbassamento del tratto ST oppure blocco di branca sinistro). I pazienti hanno ricevuto clopidogrel (75 mg/die,  $n=22.961$ ) oppure placebo ( $N=22.891$ ), in associazione con ASA (162 mg/die), per 28 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale. Gli endpoints co-primari erano morte da qualsiasi causa e la prima comparsa di re-infarto, ictus o morte. La popolazione ha incluso il 27,8% di donne, il 58,4% di pazienti di età  $\geq 60$  anni (26%  $\geq 70$  anni) e il 54,5% di pazienti ha ricevuto fibrinolitici.

Clopidogrel ha ridotto in modo significativo del 7% ( $p=0,029$ ) il rischio relativo di morte da qualsiasi causa, e del 9% ( $p=0,002$ ) il rischio relativo della combinazione di re-infarto, ictus o morte, con una

riduzione assoluta dello 0,5% e dello 0,9%, rispettivamente. Tale beneficio è stato coerente per età, sesso e utilizzo o meno di fibrinolitici ed è stato osservato già nelle prime 24 ore.

#### De-escalation degli inibitori del P2Y<sub>12</sub> nella sindrome coronarica acuta

Il passaggio da un inibitore più potente del recettore P2Y<sub>12</sub> a clopidogrel in associazione con l'aspirina dopo la fase acuta nella sindrome coronarica acuta (ACS) è stato valutato in due studi randomizzati sponsorizzati dallo sperimentatore (ISS) - TOPIC e TROPICAL ACS - con i dati dei risultati clinici.

Il beneficio clinico fornito dai più potenti inibitori del P2Y<sub>12</sub>, ticagrelor e prasugrel, nei loro studi chiave è correlato a una significativa riduzione degli eventi ischemici ricorrenti (inclusa trombosi dello stent acuto e subacuto (ST), infarto miocardico (MI) e urgente rivascolarizzazione). Sebbene il beneficio ischemico fosse consistente per tutto il primo anno, una maggiore riduzione della recidiva ischemica dopo ACS è stata osservata durante i primi giorni successivi all'inizio del trattamento. Al contrario, le analisi post-hoc hanno dimostrato aumenti statisticamente significativi del rischio di sanguinamento con i più potenti inibitori del P2Y<sub>12</sub>, che si verificano prevalentemente durante la fase di mantenimento, dopo il primo mese post-ACS. Gli studi TOPIC e TROPICAL-ACS sono stati disegnati per studiare come attenuare gli eventi di sanguinamento mantenendo l'efficacia.

#### **TOPIC** (*Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*)

Questo studio randomizzato, in aperto comprendeva pazienti con ACS che richiedevano un intervento coronarico percutaneo (PCI). I pazienti trattati con aspirina e un più potente bloccante del P2Y<sub>12</sub> e senza eventi avversi dopo un mese di trattamento sono stati assegnati al passaggio ad aspirina più clopidogrel a dosaggio fisso (doppia terapia antiaggregante piastrinica de-escalata (DAPT deescalated) o alla continuazione del loro regime farmacologico (DAPT invariata).

Complessivamente sono stati analizzati 645 dei 646 pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) o infarto miocardico acuto senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) o angina instabile (DAPT de-escalata (N=322), DAPT invariata (N=323)). Il follow-up a un anno è stato eseguito per 316 pazienti (98,1%) nel gruppo DAPT de-escalata e 318 pazienti (98,5%) nel gruppo DAPT invariata. Il follow-up medio per entrambi i gruppi è stato di 359 giorni. Le caratteristiche della coorte studiata erano simili nei 2 gruppi.

L'endpoint primario, un composito di morte cardiovascolare, ictus, rivascolarizzazione urgente e sanguinamento secondo BARC (Bleeding Academic Research Consortium)  $\geq 2$  a 1 anno dopo ACS, si è verificato in 43 pazienti (13,4%) nel gruppo DAPT de-escalata e in 85 pazienti (26,3%) nel gruppo DAPT invariata ( $p < 0,01$ ). Questa differenza statisticamente significativa è stata determinata principalmente da un minor numero di eventi emorragici, con nessuna differenza riportata negli endpoint ischemici ( $p = 0,36$ ), mentre il sanguinamento secondo BARC  $\geq 2$  si è verificato meno frequentemente nel gruppo DAPT de-escalata (4,0%) rispetto al 14,9% nel gruppo DAPT invariata ( $p < 0,01$ ). Gli eventi emorragici, definiti secondo tutti i gradi BARC, si sono verificati in 30 pazienti (9,3%) nel gruppo DAPT de-escalata e in 76 pazienti (23,5%) nel gruppo DAPT invariata ( $p < 0,01$ ).

#### **TROPICAL-ACS** (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

Questo studio randomizzato, in aperto, comprendeva 2.610 pazienti con ACS positivi ai biomarcatori dopo un intervento PCI eseguito con successo. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere prasugrel 5 o 10 mg/die (giorni 0-14) (N= 1.306), o prasugrel 5 o 10 mg/die (giorni 0-7), quindi si è passati a clopidogrel 75 mg/die (giorni 8-14) (N=1.304), in combinazione con ASA ( $< 100$  mg/die). Al giorno 14 è stato eseguito il test di funzionalità piastrinica (PFT). I pazienti trattati solo con prasugrel hanno continuato la terapia con prasugrel per 11,5 mesi.

I pazienti de-escalati (passati a clopidogrel) sono stati sottoposti al test per rilevare una elevata reattività piastrinica (HPR). Sulla base di una HPR  $\geq 46$  unità, i pazienti sono stati riportati a prasugrel 5 o 10 mg/die per 11,5 mesi; sulla base di una HPR  $< 46$  unità, i pazienti hanno continuato con clopidogrel 75 mg/die per 11,5 mesi. Pertanto, il braccio con de-escalation guidata ha avuto pazienti sia con prasugrel (40%) che con clopidogrel (60%). Tutti i pazienti hanno continuato la terapia con aspirina e sono stati seguiti per un anno.



L'endpoint primario (incidenza combinata di morte CV, infarto miocardico, ictus e grado di sanguinamento secondo BARC  $\geq 2$  a 12 mesi) è stato raggiunto dimostrando la non inferiorità. 95 pazienti (7%) nel gruppo di de-escalation guidata e 118 pazienti (9%) nel gruppo di controllo ( $p$  non inferiorità = 0,0004) hanno avuto un evento. La de-escalation guidata non ha comportato un aumento del rischio combinato di eventi ischemici (2,5% nel gruppo de-escalation vs 3,2% nel gruppo di controllo,  $p$  non inferiorità = 0,0115), né del principale endpoint secondario di sanguinamento secondo BARC  $\geq 2$  (5% nel gruppo de-escalation contro il 6% nel gruppo di controllo ( $p = 0,23$ )). L'incidenza cumulativa di tutti gli eventi emorragici (grado BARC da 1 a 5) è stata del 9% (114 eventi) nel gruppo di de-escalation guidata rispetto all'11% (137 eventi) nel gruppo di controllo ( $p = 0,14$ ).

### *Fibrillazione atriale*

Gli studi ACTIVE-W e ACTIVE-A, studi distinti facenti parte del programma ACTIVE, hanno incluso pazienti affetti da fibrillazione atriale (FA) che possedevano almeno un fattore di rischio per eventi vascolari. Sulla base dei criteri di arruolamento, i medici hanno incluso i pazienti nello studio ACTIVE-W se questi ultimi risultavano eleggibili al trattamento con antagonisti della vitamina K (AVK) (come warfarin). Lo studio ACTIVE-A ha incluso pazienti che non potevano ricevere il trattamento con AVK perché non erano in grado o non erano propensi a sottoporsi al trattamento. Lo studio ACTIVE-W ha dimostrato che il trattamento anticoagulante con gli antagonisti della vitamina K era più efficace rispetto al trattamento con clopidogrel e ASA.

Lo studio ACTIVE-A (N=7.554) è uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha confrontato clopidogrel 75mg/die + ASA (N=3.772) con placebo + ASA (N=3.782). La dose raccomandata di ASA era compresa tra 75 e 100 mg/die. I pazienti sono stati trattati fino a un massimo di 5 anni.

I pazienti randomizzati nel programma ACTIVE dovevano presentare FA documentata, ad es. FA permanente o almeno 2 episodi di FA intermittente che si erano verificati negli ultimi 6 mesi e dovevano possedere almeno uno dei seguenti fattori di rischio: età  $\geq 75$  anni oppure età compresa tra 55 e 74 anni e diabete mellito che richiedeva una terapia farmacologica o pregresso IM documentato o malattia coronarica documentata; in trattamento per ipertensione sistemica; pregresso ictus, attacco ischemico transitorio (TIA) o embolia sistemica non a carico del SNC; disfunzione ventricolare sinistra con frazione di eiezione del ventricolo sinistro  $< 45\%$ ; documentata arteriopatia obliterante periferica. Il punteggio CHADS<sub>2</sub> medio era 2.0 (range 0-6).

I principali criteri di esclusione dei pazienti erano costituiti da ulcera peptica documentata nei 6 mesi precedenti; precedente emorragia intracerebrale; trombocitopenia importante (conta piastrinica  $< 50 \times 10^9/l$ ); richiesta di clopidogrel o anticoagulanti orali (OAC); o intolleranza a uno dei due componenti.

Il settantatré per cento (73%) dei pazienti arruolati nello studio ACTIVE-A non era idoneo ad assumere un AVK in seguito a valutazione medica, incapacità di conformarsi al monitoraggio dell'INR (International Normalised Ratio), predisposizione a cadere o a subire un trauma cranico, o rischio specifico di sanguinamento; per il 26% dei pazienti la decisione del medico si basava sulla riluttanza del paziente ad assumere un AVK.

Il 41,8% della popolazione in studio era rappresentato da donne. L'età media era 71 anni, il 41,6% dei pazienti era di età  $\geq 75$  anni. In totale, il 23% dei pazienti sono stati trattati con antiaritmici, il 52,1% con beta bloccanti, il 54,6% con ACE inibitori ed il 25% con statine.

Il numero di pazienti che ha raggiunto l'endpoint primario (tempo al primo episodio di ictus, IM, embolia sistemica non a carico del SNC o morte vascolare) è stato di 832 pazienti (22,1%) nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA e di 924 pazienti (24,4%) nel gruppo trattato con placebo + ASA (riduzione del rischio relativo dell'11, 1%; 95% CI 2,4% -19,1%;  $p=0,013$ ), dovuto principalmente alla forte riduzione dell'incidenza di ictus. L'ictus si è presentato in 296 pazienti (7,8%) trattati con clopidogrel + ASA e in 408 pazienti (10,8%) trattati con placebo + ASA (riduzione del rischio relativo del 28,4%; 95% CI, 16,8%-38,3%;  $p=0,00001$ ).

### Popolazione pediatrica

In uno studio di dosaggi incrementali su 86 neonati o lattanti fino a 24 mesi di età a rischio di trombosi (PICOLO), il clopidogrel è stato valutato a dosi consecutive di 0,01, 0,1 e 0,2 mg / kg nei neonati e nei lattanti e di 0,15 mg / kg solo nei neonati. La dose di 0,2 mg / kg ha ottenuto l'inibizione percentuale media del 49,3% (aggregazione piastrinica indotta da 5µM di ADP), paragonabile a quella di adulti che avevano assunto Clopidogrel 75 mg / die.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli (CLARINET), 906 pazienti in età pediatrica (neonati e lattanti), con cardiopatia congenita cianotica attenuata con uno shunt arterioso sistemico polmonare sono stati randomizzati a ricevere clopidogrel 0,2 mg / kg (n=467) o placebo (n=439) con concomitante terapia di base fino al momento della seconda fase chirurgica. Il tempo medio tra l'impianto dello shunt palliativo e la prima somministrazione del medicinale in studio è stato di 20 giorni. Circa l' 88% dei pazienti ha ricevuto contemporaneamente ASA (tra 1 e 23 mg / kg / die). Non c'è stata differenza significativa tra i gruppi per l'endpoint primario composito di morte, trombosi dello shunt o intervento cardiaco correlato prima di 120 giorni di età a seguito di un evento considerato di natura trombotica (89 [19,1%] per il gruppo clopidogrel e 90 [20,5%] per il gruppo placebo) (vedere paragrafo 4.2). Il sanguinamento è stata la reazione avversa più frequentemente riportata in entrambi i gruppi clopidogrel e placebo, tuttavia, non c'è stata alcuna differenza significativa nel tasso di sanguinamento tra i gruppi. Nel follow-up relativo alla sicurezza a lungo termine di questo studio, 26 pazienti con shunt ancora posizionato ad un anno di età hanno ricevuto clopidogrel fino a 18 mesi di età. Nessun problema di sicurezza è stato notato nel corso di questo lungo periodo di follow-up.

Gli studi CLARINET e PICOLO sono stati condotti usando una soluzione costituita di clopidogrel. In uno studio di biodisponibilità relativa negli adulti, la soluzione costituita di clopidogrel ha mostrato un grado di assorbimento paragonabile e una velocità di assorbimento del principale metabolita circolante (inattivo) leggermente più elevata rispetto alla compressa autorizzata.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Dopo dosi orali singole e ripetute di 75 mg/die, clopidogrel viene rapidamente assorbito. Il picco dei livelli plasmatici del farmaco come tale (circa 2,2-2,5 ng/mL dopo una singola dose orale di 75 mg) si verificano 45 minuti circa dopo la somministrazione. L'assorbimento è almeno del 50% sulla base dell'escrezione urinaria dei metaboliti di clopidogrel.

### Distribuzione

*In vitro*, clopidogrel ed il suo principale metabolita (inattivo) si legano in modo reversibile alle proteine plasmatiche umane (98% e 94%, rispettivamente). Il legame non è saturabile *in vitro* entro un ampio intervallo di concentrazioni.

### Biotrasformazione

Clopidogrel è ampiamente metabolizzato dal fegato. *In vitro* e *in vivo*, clopidogrel è metabolizzato secondo due vie metaboliche principali: una mediata dalle esterasi che porta all'idrolisi nel suo derivato carbossilico acido inattivo (85% dei metaboliti circolanti), e una mediata da molteplici citocromi P450. Clopidogrel è dapprima metabolizzato al metabolita intermedio 2-oxo-clopidogrel. La successiva trasformazione del metabolita intermedio 2-oxo-clopidogrel porta alla formazione del metabolita attivo, un derivato tiolico del clopidogrel. Il metabolita attivo si forma principalmente per azione del CYP2C19 con il contributo di diversi altri enzimi CYP, tra cui CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4. Il metabolita tiolico attivo che è stato isolato *in vitro*, si lega rapidamente ed irreversibilmente ai recettori piastrinici, con conseguente inibizione dell'aggregazione piastrinica.

Dopo somministrazione di una singola dose di carico da 300 mg di clopidogrel, la C<sub>max</sub> del metabolita attivo è risultata due volte superiore a quella dopo somministrazione della dose di mantenimento di 75 mg per la durata di 4 giorni. La C<sub>max</sub> si osserva approssimativamente tra 30 e 60 minuti dalla somministrazione.

### Eliminazione

Nell'uomo dopo una dose orale di clopidogrel marcato con  $^{14}\text{C}$ , circa il 50% viene escreto nelle urine e circa il 46% nelle feci entro 120 ore dalla somministrazione. Dopo una dose singola di 75 mg, clopidogrel ha una emivita di circa 6 ore. L'emivita di eliminazione del principale metabolita circolante (inattivo) è di otto ore sia dopo somministrazione di dose singola che ripetuta.

### Farmacogenetica

Il CYP2C19 è coinvolto nella formazione sia del metabolita attivo che del metabolita intermedio 2-oxo-clopidogrel. La farmacocinetica del metabolita attivo di clopidogrel e gli effetti antiplastrinici, misurati con metodiche di aggregazione piastrinica *ex vivo*, variano a seconda del genotipo del CYP2C19.

L'allele CYP2C19\*1 è responsabile di un metabolismo pienamente funzionante mentre gli alleli CYP2C19\*2 e CYP2C19\*3 non sono funzionanti. Gli alleli CYP2C19\*2 e CYP2C19\*3 costituiscono la maggior parte degli alleli a ridotta funzionalità nei metabolizzatori lenti caucasici (85%) e negli asiatici (99%). Altri alleli associati ad un metabolismo assente o ridotto sono meno frequenti e includono CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 e \*8. Un soggetto metabolizzatore lento possiederà due alleli non funzionanti come riportato sopra. Le frequenze pubblicate per i genotipi del CYP2C19 appartenenti a metabolizzatori lenti sono approssimativamente del 2% per i caucasici, 4% per i neri e 14% per i cinesi. Sono disponibili dei test per identificare il genotipo CYP2C19 di un paziente.

Uno studio cross-over su 40 soggetti sani, 10 soggetti per ciascuno dei 4 gruppi metabolizzatori del CYP2C19 (ultrarapido, estensivo, intermedio e lento), ha valutato la risposta farmacocinetica e antiplastrinica utilizzando clopidogrel 300 mg seguito da 75 mg/die e 600 mg seguito da 150 mg/die per una durata di 5 giorni (stato stazionario) per ciascun gruppo. Non sono state rilevate differenze sostanziali nell'esposizione al metabolita attivo e nell'inibizione media dell'aggregazione piastrinica (IPA) tra i soggetti metabolizzatori ultrarapidi, estensivi ed intermedi. Nei soggetti metabolizzatori lenti, l'esposizione al metabolita attivo è diminuita del 63-71% rispetto ai metabolizzatori estensivi. La risposta antiplastrinica in seguito a un regime posologico di 300 mg/75 mg di clopidogrel, era diminuita nei soggetti metabolizzatori lenti con IPA media ( $5\ \mu\text{M ADP}$ ) del 24% (24 ore) e del 37% (giorno 5) rispetto all'IPA riscontrata nei metabolizzatori estensivi del 39% (24 ore) e del 58% (giorno 5) e a quella osservata nei metabolizzatori intermedi del 37% (24 ore) e del 60% (giorno 5). Quando i metabolizzatori lenti hanno ricevuto un regime posologico di 600 mg/150mg, l'esposizione al metabolita attivo è stata superiore rispetto all'esposizione riscontrata nel gruppo trattato con clopidogrel 300 mg/75mg. Inoltre, l'IPA è stata del 32% (24 ore) e del 61% (giorno 5), un valore superiore a quello osservato nel gruppo di metabolizzatori lenti trattati con un regime posologico di 300 mg/75 mg ed è stata simile a quella degli altri gruppi di metabolizzatori del CYP2C19 trattati con un regime posologico di 300 mg/75mg. I risultati provenienti dagli studi clinici non hanno stabilito un dosaggio appropriato per questa popolazione di pazienti.

In accordo ai risultati sopra riportati, una meta-analisi che comprendeva 6 studi per un totale di 335 soggetti trattati con clopidogrel allo stato stazionario, ha mostrato una diminuzione dell'esposizione al metabolita attivo del 28% per i metabolizzatori intermedi e del 72% per i metabolizzatori lenti mentre l'inibizione dell'aggregazione piastrinica ( $5\ \mu\text{M ADP}$ ) era diminuita con differenze nell'IPA del 5,9% e del 21,4% rispettivamente in confronto ai metabolizzatori estensivi.

L'influenza del genotipo CYP2C19 sui risultati clinici nei pazienti trattati con clopidogrel non è stata valutata in studi clinici prospettici, randomizzati e controllati. Tuttavia, esistono un certo numero di analisi retrospettive al fine di valutare questo effetto nei pazienti trattati con clopidogrel per i quali esistono risultati sul genotipo: CURE (N=2.721), CHARISMA (N=2.428), CLARITY-TIMI 28 (N=227), TRITON-TIMI 38 (N=1.477) e ACTIVE-A (N=601), ed un certo numero di studi di coorte pubblicati.

Nello studio TRITON-TIMI 38 ed in 3 studi di coorte (Collet, Sibbing, Giusti) il gruppo combinato di pazienti metabolizzatori sia intermedi che lenti ha riportato una incidenza maggiore di eventi cardiovascolari (morte, infarto del miocardio e ictus) o trombosi da stent rispetto ai metabolizzatori estensivi.

Nello studio CHARISMA e in uno studio di coorte (Simon) si è osservato un aumento dell'incidenza di eventi solo nei soggetti metabolizzatori lenti rispetto ai metabolizzatori estensivi.

Negli studi CURE, CLARITY, ACTIVE-A e in uno degli studi di coorte (Trenk) non si è osservato nessun aumento dell'incidenza di eventi sulla base dello stato dei metabolizzatori.

Nessuna di queste analisi era adeguatamente dimensionata per rilevare differenze di risultati nei metabolizzatori lenti.

#### Popolazioni speciali

La farmacocinetica del metabolita attivo di clopidogrel non è nota in queste popolazioni speciali.

##### *Compromissione renale*

Dopo dosi giornaliere ripetute di 75 mg/die di clopidogrel in soggetti con disfunzione renale severa (clearance della creatinina da 5 a 15 mL/min) l'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da ADP era più bassa (25%) di quella osservata in soggetti sani, tuttavia il prolungamento del tempo di sanguinamento era simile a quello osservato in soggetti sani che avevano ricevuto 75 mg/die di clopidogrel. In aggiunta la tollerabilità clinica è stata buona in tutti i pazienti.

##### *Compromissione epatica*

Dopo dosi ripetute di clopidogrel 75 mg/die per 10 giorni in pazienti con compromissione epatica severa, l'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da ADP era simile a quella osservata in soggetti sani. Anche il prolungamento medio del tempo di sanguinamento era simile fra i due gruppi.

##### *Razza*

La prevalenza degli alleli del CYP2C19 che portano ad una attività metabolica ridotta e intermedia del CYP2C19 varia secondo la razza/etnia (vedere Farmacogenetica). Dalla letteratura, sono disponibili dati limitati nelle popolazioni asiatiche per valutare l'implicazione clinica della genotipizzazione di questo CYP sugli eventi clinici.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Nel corso di studi non-clinici condotti nel ratto e nel babuino, la modificazione dei parametri epatici è stato l'effetto più frequentemente osservato. Ciò si è verificato per dosi superiori di almeno 25 volte alla dose clinica corrispondente, di 75 mg/die, somministrata nell'uomo, ed era conseguenza di un effetto sugli enzimi metabolici epatici. Nessun effetto di clopidogrel sugli enzimi metabolici epatici è stato osservato nell'uomo alle dosi terapeutiche.

A dosi molto elevate, è stata riportata nel ratto e nel babuino una scarsa tollerabilità gastrica (gastriti, erosioni gastriche e/o vomito).

Non è stato osservato alcun effetto carcinogenico in seguito a somministrazione di clopidogrel nel topo per 78 settimane e nel ratto per 104 settimane fino alla dose di 77 mg/kg/die (il che rappresenta almeno 25 volte l'esposizione che si verifica alla dose clinica di 75 mg/die nell'uomo).

Clopidogrel è stato valutato in una serie di studi di genotossicità *in vitro* e *in vivo* e non ha mostrato alcuna attività genotossica.

Clopidogrel non ha mostrato alcun effetto sulla fertilità in ratti maschi e femmine e non ha mostrato alcun effetto teratogeno né nel ratto né nel coniglio. Quando somministrato in ratti che allattavano clopidogrel ha causato un leggero ritardo nello sviluppo della prole. Studi farmacocinetici specifici condotti con clopidogrel marcato hanno permesso di osservare che il composto principale e i suoi metaboliti sono escreti nel latte. Conseguentemente non può essere escluso un effetto diretto (lieve tossicità) o indiretto (scarsa palatabilità).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo della compressa*

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Idrossipropilcellulosa (E 463)  
Crospovidone (Tipo A)  
Olio vegetale idrogenato  
Sodio laurilsolfato

#### *Rivestimento con film*

Lattosio monoidrato  
Ipromellosa (E464),  
Titanio diossido (E 171)  
Macrogol 4000  
Ferro ossido rosso (E 172)  
Ferro ossido giallo (E 172)  
Lacca di alluminio, contenente indaco carminio (E132)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister perforati in alluminio/alluminio con pellicola da sollevare a dose singola, blister perforati in alluminio/alluminio a dose singola e flaconi HDPE con chiusura in polipropilene o con chiusura in polipropilene a prova di bambino e essicante in gel di silice.

I blister perforati con pellicola da sollevare contengono 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 o 100x1 compresse rivestite con film.

I blister perforati contengono 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 o 100x1 compresse rivestite con film.

I flaconi contengono 30 o 100 compresse rivestite con film.

Confezione calendario in blister perforati alluminio/alluminio contenenti 28x1 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva B.V.

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/540/001	Astuccio da 14x1 compresse rivestite con film in blister perforato di alluminio-alluminio con pellicola da sollevare, a dose singola
EU/1/09/540/002	Astuccio da 28x1 compresse rivestite con film in blister perforato di alluminio-alluminio con pellicola da sollevare, a dose singola
EU/1/09/540/003	Astuccio da 30x1 compresse rivestite con film in blister perforato di alluminio-alluminio con pellicola da sollevare, a dose singola
EU/1/09/540/004	Astuccio da 50x1 compresse rivestite con film in blister perforato di alluminio-alluminio con pellicola da sollevare, a dose singola
EU/1/09/540/005	Astuccio da 84x1 compresse rivestite con film in blister perforato di alluminio-alluminio con pellicola da sollevare, a dose singola
EU/1/09/540/006	Astuccio da 90x1 compresse rivestite con film in blister perforato di alluminio-alluminio con pellicola da sollevare, a dose singola
EU/1/09/540/007	Astuccio da 100x1 compresse rivestite con film in blister perforato di alluminio-alluminio con pellicola da sollevare, a dose singola
EU/1/09/540/008	Flacone in HDPE da 30 compresse rivestite con film
EU/1/09/540/009	Flacone in HDPE da 100 compresse rivestite con film
EU/1/09/540/010	Astuccio da 14x1 compresse rivestite con film in blister perforato di alluminio-alluminio a dose singola
EU/1/09/540/011	Astuccio da 28x1 compresse rivestite con film in blister perforato di alluminio-alluminio a dose singola
EU/1/09/540/012	Astuccio da 30x1 compresse rivestite con film in blister perforato di alluminio-alluminio a dose singola
EU/1/09/540/013	Astuccio da 50x1 compresse rivestite con film in blister perforato di alluminio-alluminio a dose singola
EU/1/09/540/014	Astuccio da 84x1 compresse rivestite con film in blister perforato di alluminio-alluminio a dose singola
EU/1/09/540/015	Astuccio da 90x1 compresse rivestite con film in blister perforato di alluminio-alluminio a dose singola
EU/1/09/540/016	Astuccio da 100x1 compresse rivestite con film in blister perforato di alluminio-alluminio a dose singola
EU/1/09/540/017	Astuccio da 28x1 compresse rivestite con film in confezione calendario in blister perforato di alluminio-alluminio a dose singola

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 luglio 2009

Data del rinnovo più recente: 16 maggio 2014

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{GG mese AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
H-4042 Debrecen  
Ungheria

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Straße 3  
89143 Blaubeuren  
Germania

Balkanpharma Dupnitsa AD  
3 Samokovsko Shosse Str.,  
Dupnitsa 2600,  
Bulgaria

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente.



**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### CARTONE ESTERNO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopidogrel Teva 75 mg compresse rivestite con film  
clopidogrel

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di clopidogrel (come idrogenosolfato).

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

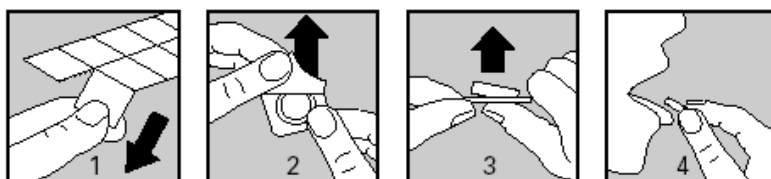
Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14x1 compresse rivestite con film  
28x1 compresse rivestite con film  
30x1 compresse rivestite con film  
50x1 compresse rivestite con film  
84x1 compresse rivestite con film  
90x1 compresse rivestite con film  
100x1 compresse rivestite con film

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
uso orale



1. Separi un alveolo del blister dal resto della striscia strappando con cura lungo le perforazioni che lo circondano.
2. Rimuova con attenzione la base protettiva.
3. Spinga fuori la compressa.
4. Introduca la compressa in bocca e la ingerisca con acqua o altro liquido.

#### 6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/540/001	14x1 compresse rivestite con film
EU/1/09/540/002	28x1 compresse rivestite con film
EU/1/09/540/003	30x1 compresse rivestite con film
EU/1/09/540/004	50x1 compresse rivestite con film
EU/1/09/540/005	84x1 compresse rivestite con film
EU/1/09/540/006	90x1 compresse rivestite con film
EU/1/09/540/007	100x1 compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Clopidogrel Teva 75 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 o 100x1 compresse rivestite con film)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Clopidogrel Teva 75 mg compresse rivestite con film  
clopidogrel

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva B.V.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****CARTONE ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Clopidogrel Teva 75 mg compresse rivestite con film  
clopidogrel

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di clopidogrel (come idrogenosolfato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14x1 compresse rivestite con film  
28x1 compresse rivestite con film  
30x1 compresse rivestite con film  
50x1 compresse rivestite con film  
84x1 compresse rivestite con film  
90x1 compresse rivestite con film  
100x1 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/540/010	14x1 compresse rivestite con film
EU/1/09/540/011	28x1 compresse rivestite con film
EU/1/09/540/012	30x1 compresse rivestite con film
EU/1/09/540/013	50x1 compresse rivestite con film
EU/1/09/540/014	84x1 compresse rivestite con film
EU/1/09/540/015	90x1 compresse rivestite con film
EU/1/09/540/016	100x1 compresse rivestite con film
EU/1/09/540/017	28x1 compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Clopidogrel Teva 75 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.



**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 o 100x1 compresse rivestite con film)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Clopidogrel Teva 75 mg compresse rivestite con film  
clopidogrel

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva B.V.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER CALENDARIO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Clopidogrel Teva 75 mg compresse rivestite con film  
clopidogrel

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva B.V.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

Calendario

Lun

Mar

Mer

Gio

Ven

Sab

Dom

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**CARTONE ESTERNO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Clopidogrel Teva 75 mg compresse rivestite con film  
clopidogrel

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di clopidogrel (come idrogenosolfato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film  
100 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
uso orale

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva B.V.  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/540/008      30 compresse rivestite con film  
EU/1/09/540/009      100 compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Clopidogrel Teva 75 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DEI FLACONI (30 o 100 compresse rivestite con film)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Clopidogrel Teva 75 mg compresse rivestite con film  
clopidogrel

uso orale

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

30 compresse rivestite con film  
100 compresse rivestite con film

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: informazioni per l'utente**

### **Clopidogrel Teva 75 mg compresse rivestite con film clopidogrel**

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Clopidogrel Teva e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Clopidogrel Teva
3. Come prendere Clopidogrel Teva
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Clopidogrel Teva
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Clopidogrel Teva e a cosa serve**

Clopidogrel Teva contiene clopidogrel e appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati antiaggreganti piastrinici. Le piastrine sono elementi del sangue di dimensioni microscopiche, che si aggregano assieme durante la coagulazione del sangue. Impedendo tale aggregazione, i medicinali antiaggreganti piastrinici diminuiscono la possibilità di formazione di coaguli sanguigni (un fenomeno chiamato trombosi).

Clopidogrel Teva viene assunto dagli adulti per prevenire la formazione di coaguli sanguigni (trombi) nei vasi sanguigni (arterie) induriti, processo conosciuto come aterotrombosi, che può causare eventi di origine aterotrombotica (come ictus, attacco cardiaco, o morte).

Le è stato prescritto Clopidogrel Teva come aiuto nel prevenire la formazione di coaguli sanguigni e per ridurre il rischio di questi gravi eventi perché:

- presenta una condizione nota come indurimento delle arterie (anche detta aterosclerosi), e
- ha avuto in precedenza un attacco cardiaco, un ictus o una condizione nota come arteriopatia obliterante periferica, oppure
- ha sofferto in precedenza di un grave dolore al petto noto come "angina instabile" o "infarto miocardico" (attacco cardiaco). Per curare questa condizione il medico può averle posizionato uno stent nell'arteria ostruita o ristretta per ristabilire il flusso del sangue. Il medico potrebbe averle prescritto anche acido acetilsalicilico (una sostanza presente in molti medicinali usati per alleviare il dolore e ridurre la febbre, come anche per prevenire la coagulazione del sangue),
- ha il battito cardiaco irregolare, una condizione chiamata "fibrillazione atriale", e non può assumere medicinali noti come "anticoagulanti orali" (antagonisti della vitamina K) che prevengono la formazione di nuovi coaguli e lo sviluppo di quelli già esistenti. Le sarà stato detto che gli "anticoagulanti orali" sono più efficaci dell'acido acetilsalicilico o dell'uso combinato di Clopidogrel Teva e di acido acetilsalicilico nel trattamento di questa condizione. Se non può assumere "anticoagulanti orali" e non ha un rischio di sanguinamento maggiore, il medico potrebbe averle prescritto Clopidogrel Teva più acido acetilsalicilico.



## 2. Cosa deve sapere prima di prendere Clopidogrel Teva

### Non prenda Clopidogrel Teva

- Se è allergico al clopidogrel o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se soffre di un altro disturbo che sta causando sanguinamento, ad esempio un'ulcera gastrica o un'emorragia in una zona del cervello
- se soffre di una grave malattia al fegato.

Se ritiene che uno di questi casi la riguardi, o se ci fossero dubbi in proposito, consulti il medico prima di usare Clopidogrel Teva

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Clopidogrel Teva:

- se ha un rischio di emorragia come
  - una condizione medica che la pone a rischio di sanguinamento interno (come un'ulcera gastrica),
  - un disturbo del sangue che la rende soggetto a sanguinamento interno (sanguinamento all'interno di qualunque tessuto, organo o articolazione del corpo),
  - una ferita recente grave,
  - un intervento chirurgico recente (compreso un intervento ai denti),
  - un intervento chirurgico (compreso un intervento ai denti) in programma nei successivi 7 giorni.
- Ha avuto un coagulo in un'arteria del cervello (ictus ischemico) che si è verificato negli ultimi sette giorni.
- Ha malattie del fegato o del rene.
- Ha avuto un'allergia o una reazione a qualsiasi medicinale usato per trattare la sua malattia.

Mentre sta prendendo Clopidogrel Teva

- Deve informare il medico nel caso in cui debba essere sottoposto ad intervento chirurgico (compreso un intervento ai denti).
- Deve informare immediatamente il medico se sviluppa una condizione medica (anche nota come Porpora trombotica trombocitopenica o PTT) che include febbre e contusioni sotto la pelle che appaiono come puntini rossi, con o senza affaticamento estremo inspiegato, confusione, ingiallimento della pelle o degli occhi (ittero) (vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").
- Se si taglia o si ferisce, potrebbe essere necessario un tempo più lungo del solito perché il sanguinamento si fermi. Questo è dovuto al modo in cui agisce il medicinale poiché impedisce la formazione di coaguli sanguigni. Per tagli e ferite minori, come tagliarsi da soli o farsi la barba, questo solitamente non crea problemi. Tuttavia, se è preoccupato per il sanguinamento, contatti subito il medico (vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").
- Il medico potrebbe prescrivere le analisi del sangue.

### Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale ai bambini perché non è efficace.

### Altri medicinali e Clopidogrel Teva

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Alcuni medicinali possono influenzare l'uso di Clopidogrel Teva o viceversa.

Deve informare in modo preciso il medico se sta prendendo:

- medicinali che possono aumentare il suo rischio di sanguinamento come:
  - anticoagulanti orali, medicinali usati per ridurre la coagulazione del sangue,
  - un medicinale antinfiammatorio non steroideo, generalmente usato per trattare gli stati dolorosi e/o infiammatori di muscoli o articolazioni,
  - eparina o qualsiasi altro farmaco iniettabile usato per ridurre la coagulazione del sangue,

- ticlopidina, altri agenti antiplastrinici,
- un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (compreso ma non limitato a fluoxetina o fluvoxamina), medicinali di solito utilizzati per trattare la depressione,
- rifampicina (usata per trattare infezioni gravi),
- omeprazolo o esomeprazolo, medicinali usati per problemi di stomaco,
- fluconazolo o voriconazolo, medicinali per trattare le infezioni fungine,
- efavirenz o altri medicinali anti-retrovirali (usati per il trattamento dell'infezione da HIV),
- carbamazepina, un medicinale usato per trattare alcune forme di epilessia,
- moclobemide, un medicinale usato per trattare la depressione,
- repaglinide, un medicinale usato per trattare il diabete,
- paclitaxel, un medicinale usato per trattare il cancro,
- oppioidi: mentre è in terapia con clopidogrel, deve informare il medico prima che le venga prescritto qualsiasi oppioide (usato per trattare il dolore grave).

Se ha avuto un grave dolore al petto (angina instabile o attacco cardiaco), è possibile che le sia stato prescritto Clopidogrel Teva in associazione ad acido acetilsalicilico, una sostanza usata per alleviare il dolore e per ridurre la febbre. Un uso occasionale di acido acetilsalicilico (non più di 1.000 mg nelle 24 ore) non dovrebbe in generale causare problemi, ma un uso prolungato in altre circostanze deve essere discusso con il medico.

### **Gravidanza e allattamento**

È preferibile non assumere questo medicinale durante la gravidanza.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Nel caso si verifichi una gravidanza mentre assume Clopidogrel Teva, consulta immediatamente il medico, poiché si raccomanda di non prendere clopidogrel durante la gravidanza.

Non deve allattare mentre assume questo medicinale.

Se sta allattando o intende allattare, consulta il medico prima di assumere questo medicinale.

Chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

E' improbabile che Clopidogrel Teva alteri la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

### **Clopidogrel Teva contiene lattosio**

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

### **Clopidogrel Teva contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

## **3. Come prendere Clopidogrel Teva**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulta il medico o il farmacista.

La dose raccomandata, anche per i pazienti con diagnosi di "fibrillazione atriale" (un battito cardiaco irregolare), è una compressa di 75 mg di Clopidogrel Teva al giorno da prendere per via orale durante o lontano dai pasti, e alla stessa ora ogni giorno.

Se ha avuto un grave dolore al petto (angina instabile o attacco cardiaco), il medico può darle 300 mg di Clopidogrel Teva (1 compressa da 300 mg o 4 compresse da 75 mg) una volta all'inizio del

trattamento. Successivamente, la dose raccomandata è una compressa di 75 mg di Clopidogrel Teva al giorno come descritto sopra.

Clopidogrel Teva deve essere preso per tutto il tempo che le è stato prescritto dal medico.

#### **Se prende più Clopidogrel Teva di quanto deve**

Contatti il medico o il Pronto Soccorso del più vicino ospedale per il rischio di un aumento del sanguinamento.

#### **Se dimentica di prendere Clopidogrel Teva**

Se dimentica di prendere una dose di Clopidogrel Teva e se ne accorge entro 12 ore dall'orario usuale, prenda subito la compressa e poi prenda la successiva compressa all'ora abituale.

Se invece sono trascorse più di 12 ore, prenda semplicemente la normale dose all'orario abituale. Non prenda una dose doppia per compensare una compressa dimenticata.

Per la confezione da 28x1 compresse, è possibile controllare il giorno in cui ha preso l'ultima compressa di Clopidogrel Teva facendo riferimento al calendario stampato sul blister.

#### **Se interrompe il trattamento con Clopidogrel Teva**

**Non interrompa il trattamento a meno che non glielo abbia detto il medico.** Prima di interromperlo contatti il medico o il farmacista.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

#### **Contatti il medico immediatamente se si presentano:**

- Febbre, segni di infezione o grave senso di debolezza. Questi effetti possono essere dovuti a una diminuzione di alcune cellule del sangue,
- Segni di disturbi al fegato come ingiallimento della pelle e/o degli occhi (ittero), con o senza sanguinamento che appare sotto la pelle come puntini rossi, e/o confusione (vedere paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni"),
- Gonfiore nella bocca o disturbi della pelle quali rash, prurito, bolle della pelle. Questi possono essere segni di una reazione allergica.

**Il più comune effetto indesiderato segnalato con Clopidogrel Teva è il sanguinamento.** Il sanguinamento può comparire come sanguinamento nello stomaco o nell'intestino, contusione, ematoma (sanguinamento anomalo o ecchimosi sottopelle), sangue da naso, o sangue nelle urine. In pochi casi sono stati anche segnalati sanguinamento nell'occhio, intracranico, nei polmoni o nelle articolazioni.

#### **Se si presenta un sanguinamento prolungato mentre prende Clopidogrel Teva**

Nel caso in cui si tagliasse o si facesse male può essere necessario un tempo più lungo del solito perché il sanguinamento si fermi. Questo è dovuto al modo in cui agisce il medicinale poiché impedisce la formazione di coaguli sanguigni. Per tagli e ferite minori, come tagliarsi da soli o farsi la barba, questo solitamente non crea problemi. Tuttavia se è preoccupato per il sanguinamento, contatti subito il medico (vedere paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni").

#### **Altri effetti indesiderati comprendono:**

Effetti indesiderati comuni (possono verificarsi fino a 1 paziente su 10):  
Diarrea, dolore addominale, indigestione o bruciori allo stomaco.

Effetti indesiderati non comuni (possono verificarsi fino a 1 paziente su 100):  
Mal di testa, ulcera gastrica, vomito, nausea, costipazione, gas in eccesso nello stomaco o nell'intestino, rash, prurito, capogiro, sensazioni di formicolio e intorpidimento.

Effetti indesiderati rari (possono verificarsi fino a 1 paziente su 1.000):  
Vertigine, aumento di volume delle mammelle nei maschi.

Effetti indesiderati molto rari (possono verificarsi fino a 1 paziente su 10.000):  
Ittero; dolore addominale grave con o senza dolore alla schiena; febbre, difficoltà di respiro a volte associata a tosse; reazioni allergiche generalizzate (per esempio, sensazione diffusa di calore con improvviso malessere generale fino a svenimento); gonfiore nella bocca; bolle della pelle; allergia della pelle; dolore alla bocca (stomatite); diminuzione della pressione sanguigna; confusione; allucinazioni; dolore alle articolazioni; dolore muscolare; alterazioni o perdita del gusto del cibo.

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): reazioni di ipersensibilità con dolore toracico o addominale, sintomi persistenti di ipoglicemia.

Inoltre, il medico può aver identificato alterazioni degli esami del sangue e delle urine.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Clopidogrel Teva**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio esterno, sul flacone o sul blister dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usi questo medicinale se nota qualsiasi segno visibile di deterioramento.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Clopidogrel Teva**

- Il principio attivo è clopidogrel. Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di clopidogrel (come idrogensolfato).
- Gli altri componenti sono (vedere paragrafo 2 "Clopidogrel Teva contiene lattosio" e "Clopidogrel Teva contiene sodio"):
  - Nucleo della compressa: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa (E463), crospovidone (Tipo A), olio vegetale idrogenato e sodio laurilsolfato.
  - Rivestimento della compressa: lattosio monoidrato, ipromellosa (E464), titanio diossido (E171), macrogol 4000, ferro ossido rosso (E172), ferro ossido giallo (E172), lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132).

### **Descrizione dell'aspetto di Clopidogrel Teva e contenuto della confezione**

- Le compresse rivestite con film sono compresse da rosa chiaro a rosa, rivestite con film, a forma di capsula. Su un lato della compressa è inciso il numero “93”. Sull’altro lato della compressa è inciso il numero “7314”.
- Clopidogrel Teva è disponibile in:
  - Blister perforati di alluminio/ alluminio con pellicola da sollevare, contenenti 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 o 100x1 compresse.
  - Blister perforati di alluminio/ alluminio contenenti 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 o 100x1 compresse.
  - Flaconi HDPE con chiusura in polipropilene o con chiusura in polipropilene a prova di bambino e essicante in gel di silice, contententi 30 o 100 compresse.
  - Confezione calendario con blister perforati in alluminio/alluminio contenenti 28x1 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Si prega di notare che le istruzioni su come rimuovere le compresse dalla striscia del blister sono riportate sul cartone esterno dei blister con pellicola da sollevare.

### **Titolare dell’ autorizzazione all’ immissione in commercio e produttore**

Titolare dell’ autorizzazione all’ immissione in commercio:

Teva B.V.,  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Paesi Bassi

Produttore:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13,  
4042 Debrecen,  
Ungheria

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Straße 3  
89143 Blaubeuren  
Germania

Balkanpharma Dupnitsa AD  
3 Samokovsko Shosse Str.,  
Dupnitsa 2600,  
Bulgaria

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’ autorizzazione all’ immissione in commercio.

#### **België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

#### **Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

#### **България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

#### **Luxembourg/Luxemburg**

TEVA GmbH  
Allemagne/Deutschland  
Tél/Tel: +49 73140208

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 19127700

**Ísland**

Teva Finland Oy  
Finland  
Sími: +358 201805900

**Italia**

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

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.

**Ελλάδα**

Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 19127700

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977628500

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.