

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan 75 mg/75 mg compresse rivestite con film
Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan 75 mg/100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan 75 mg/75 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di clopidogrel (come idrogenosolfato) e 75 mg di acido acetilsalicilico (ASA).

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 48 mg di lattosio.

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan 75 mg/100 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di clopidogrel (come idrogenosolfato) e 100 mg di acido acetilsalicilico (ASA).

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 48 mg di lattosio e 0,81 mg di rosso allura AC.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan 75 mg/75 mg compresse rivestite con film
Comprese di colore giallo, ovali, biconvesse, rivestite con film, di dimensione approssimativa di 14,5 mm × 7,4 mm con impresso "CA2" su un lato della compressa e "M" sull'altro lato.

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan 75 mg/100 mg compresse rivestite con film
Comprese di colore rosa, ovali, biconvesse, rivestite con film, di dimensioni approssimative di 14,8 mm × 7,8 mm con impresso "CA3" su un lato della compressa e "M" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan è indicato nella prevenzione secondaria di eventi di origine aterotrombotica in pazienti adulti già in trattamento con clopidogrel e acido acetilsalicilico (ASA). Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan è un medicinale composto da una combinazione a dose fissa indicato per la prosecuzione della terapia nella:

- 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
- sindrome coronarica acuta con innalzamento del tratto ST nei pazienti in terapia farmacologica candidati alla terapia trombolitica.

Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e anziani

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan 75 mg/75 mg compresse rivestite con film

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan va somministrato in dose giornaliera singola di 75 mg/75 mg.

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan 75 mg/100 mg compresse rivestite con film

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan va somministrato in dose giornaliera singola di 75 mg/100 mg

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan, combinazione a dose fissa, viene assunto dopo aver iniziato un trattamento con clopidogrel e ASA somministrati separatamente e sostituisce i singoli prodotti clopidogrel e ASA.

- *In pazienti affetti da sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST* (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q): 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). Se l'assunzione di Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan viene interrotta, i pazienti possono trarre beneficio proseguendo il trattamento con un singolo antiaggregante piastrinico.
- *In pazienti affetti da infarto miocardico acuto con innalzamento del tratto ST*: la terapia 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). Se l'assunzione di Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan viene interrotta, i pazienti possono trarre beneficio proseguendo il trattamento con un singolo antiaggregante piastrinico.

Se viene omessa una dose:

- entro le 12 ore dall'assunzione programmata: i pazienti devono assumere immediatamente la dose e prendere quella successiva all'orario abituale.
- oltre le 12 ore: i pazienti devono prendere la dose successiva all'orario abituale e non deve assumere una dose doppia.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di clopidogrel/acido acetilsalicilico nei bambini e negli adolescenti con meno di 18 anni non sono state stabilite. L'uso di clopidogrel/acido acetilsalicilico non è raccomandato in questa popolazione.

Insufficienza renale

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan non deve essere usato in pazienti con insufficienza renale grave (vedere paragrafo 4.3). L'esperienza terapeutica in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata è limitata (vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda quindi cautela nell'uso di Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan in questi pazienti.

Insufficienza epatica

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan non deve essere usato in pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.3). L'esperienza terapeutica in pazienti con moderata disfunzione epatica che possono avere una diatesi emorragica è limitata (vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda quindi cautela nell'uso di Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan in questi pazienti.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Può essere somministrato durante o lontano dai pasti.

4.3 Controindicazioni

A causa della presenza nel medicinale di entrambi i componenti, Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan è controindicato in caso di:

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Compromissione epatica severa.
- Sanguinamento patologico in atto come ad es. in presenza di ulcera peptica o di emorragia intracranica.

Inoltre, a causa della presenza di ASA, l'utilizzo è controindicato anche in caso di:

- Ipersensibilità a medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS) e sindrome asmatica, rinite e polipi nasali. Pazienti con mastocitosi preesistente, in cui l'uso di acido acetilsalicilico può indurre severe reazioni di ipersensibilità (incluso lo shock circolatorio con rossore, ipotensione, tachicardia e vomito).
- Compromissione renale severa (clearance della creatinina <30 ml/min).
- Terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sanguinamento e disturbi ematologici

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 essere subito presa in considerazione ogni volta si presentino sintomi clinici che suggeriscono sanguinamento durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8). Essendo un'associazione di due antiaggreganti piastrinici, Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan 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 altri FANS compresi gli inibitori della COX-2, eparina, inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), forti induttori del CYP2C19, trombolitici, o altri medicinali 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 Acido Acetilsalicilico Mylan e anticoagulanti orali non è raccomandata dato che può determinare l'aumento dell'intensità dei sanguinamenti (vedere paragrafo 4.5).

Prima di sottoporsi ad eventuale intervento chirurgico e prima di assumere un nuovo medicinale i pazienti devono avvisare il medico ed il dentista che sono in trattamento con Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan. Se un paziente deve sottoporsi ad intervento chirurgico elettivo, occorre rivedere la necessità di una terapia con due antiaggreganti piastrinici e valutare anche la possibilità dell'uso di un solo antiaggregante piastrinico. Se i pazienti devono interrompere temporaneamente la terapia antiaggregante, la somministrazione di Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan deve essere interrotta 7 giorni prima dell'intervento.

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan 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 anche essere avvertiti che l'uso di Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan potrebbe prolungare un eventuale sanguinamento e che devono informare il medico in caso di emorragia anomala (per localizzazione o durata).

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.

Attacco ischemico transitorio o ictus recenti

In pazienti con attacco ischemico transitorio o ictus recenti che sono ad alto rischio di recidiva di eventi ischemici, la combinazione di ASA con clopidogrel ha mostrato un aumento di sanguinamento maggiore. Dunque, questa combinazione deve essere somministrata con cautela al di fuori delle situazioni cliniche in cui l'associazione ha mostrato benefici.

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenetica: Quando clopidogrel viene somministrato alla dose raccomandata 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, l'uso di medicinali che inibiscono l'attività di questo enzima può portare 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 di 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.

Si raccomanda cautela a causa della presenza di ASA

- Nei pazienti con anamnesi di asma o disturbi allergici, in quanto sono ad aumentato rischio di reazioni di ipersensibilità.
- Nei pazienti con gotta, poiché basse dosi di ASA aumentano le concentrazioni di urato.
- Nei bambini e nei giovani con meno di 18 anni di età, vi è una possibile associazione tra ASA e sindrome di Reye. La sindrome di Reye è una malattia molto rara che può essere fatale.

- Questo medicinale deve essere somministrato sotto stretto controllo medico nei pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), a causa del rischio di emolisi (vedere paragrafo 4.8).
- L'alcol può aumentare il rischio di lesioni gastrointestinali quando assunto con ASA. I pazienti devono essere informati circa i rischi di lesioni e sanguinamento gastrointestinali durante l'assunzione di clopidogrel + ASA con alcol, soprattutto se il consumo di alcol è cronico o considerevole (vedere paragrafo 4.5).

Apparato gastrointestinale (GI)

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con anamnesi di ulcera peptica o emorragia gastroduodenale oppure con disturbi minori del tratto gastrointestinale superiore dato che questi potrebbero essere causati da ulcere gastriche che possono portare a sanguinamento gastrico. Sono stati riportati effetti indesiderati dell'apparato gastrointestinale (GI) inclusi dolori di stomaco, bruciori, nausea, vomito e sanguinamento gastrointestinale. Disturbi minori del tratto gastrointestinale, quali dispepsia, sono comuni e possono manifestarsi in ogni momento durante la terapia. Il medico deve vigilare sui segni di ulcerazioni e di sanguinamento gastrointestinale, anche in assenza di disturbi gastrointestinali precedenti. I pazienti devono essere informati sui segni e sintomi degli effetti indesiderati gastrointestinali e su quali misure adottare nel caso si manifestino (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti trattati contemporaneamente con nicorandil e FANS, inclusi ASA e acetilsalicilato di lisina, esiste un rischio aumentato di complicanze gravi come ulcera, perforazione ed emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.5).

Eccipienti

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, con deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere il medicinale.

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

Le compresse rivestite con film di Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan 75 mg/100 mg contengono rosso allura AC che può causare reazioni allergiche.

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 Acido Acetilsalicilico Mylan e anticoagulanti orali non è raccomandata 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 e Acido Acetilsalicilico Mylan va usato con cautela nei pazienti che assumono in concomitanza inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (vedere paragrafo 4.4).

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 dell'eparina sulla coagulazione. La somministrazione contemporanea di eparina non ha avuto alcun effetto

sull'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da clopidogrel. Tra Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan 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, medicinali trombolitici fibrino o non- fibrino specifici ed eparine è stata studiata in pazienti con infarto miocardico acuto. L'incidenza di un sanguinamento clinicamente significativo era simile a quella osservata quando medicinali trombolitici ed eparina venivano somministrati insieme con ASA (vedere paragrafo 4.8). La sicurezza della somministrazione contemporanea di clopidogrel/acido acetilsalicilico ed altri medicinali trombolitici non è stata formalmente stabilita e deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafo 4.4).

FANS

In uno studio clinico condotto su volontari sani, la somministrazione contemporanea di clopidogrel e naproxene ha determinato un aumento del sanguinamento gastrointestinale occulto. Di conseguenza, l'uso concomitante di FANS compresi gli inibitori della COX-2 non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

I dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire l'effetto dell'aspirina a basso dosaggio sull'aggregazione piastrinica quando la somministrazione è concomitante. Tuttavia, i limiti di questi dati e le incertezze riguardanti l'estrapolazione di dati *ex vivo* dalla situazione clinica implicano che non si possono trarre conclusioni certe su un uso regolare dell'ibuprofene e che non si ritengono probabili effetti clinicamente rilevanti per un uso occasionale dell'ibuprofene (vedere paragrafo 5.1).

Metamizolo

Il metamizolo può ridurre l'effetto di ASA sull'aggregazione piastrinica, se assunto contemporaneamente. Pertanto, questa combinazione deve essere usata con cautela nei pazienti che assumono ASA a basse dosi per la cardioprotezione.

Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)

Poiché 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 con clopidogrel

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, l'uso di medicinali che inibiscono l'attività di questo enzima può portare 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 paragrafi 4.4 e 5.2).

I medicinali che sono inibitori forti o moderati del CYP2C19 includono per esempio omeprazolo e 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 una simile interazione dell'esomeprazolo con clopidogrel.

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 o 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.

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

In pazienti affetti da HIV trattati con ART potenziate con ritonavir o con cobicistat si è osservata un'inibizione piastrinica significativamente ridotta. Sebbene la rilevanza clinica di questi risultati sia dubbia, ci sono state segnalazioni spontanee di pazienti con infezione da HIV trattati con ART potenziata con ritonavir, che hanno avuto nuovi eventi di occlusione dopo disostruzione o che hanno subito eventi trombotici durante il trattamento di carico con clopidogrel. L'inibizione piastrinica media può essere ridotta dall'uso concomitante di clopidogrel e ritonavir. Pertanto, l'uso concomitante di clopidogrel con terapie ART potenziate deve essere scoraggiato.

Altri medicinali

Sono stati condotti molti altri studi clinici 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 della digossina e della 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 alla 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).

Rosuvastatina: è stato dimostrato che nei pazienti clopidogrel aumenta l'esposizione alla rosuvastatina di 1,4 volte (AUC), senza effetto sulla C_{max} , dopo somministrazione ripetuta di una dose di 75 mg di clopidogrel.

Altre terapie concomitanti con ASA

Con ASA sono state riportate interazioni con i seguenti medicinali:

Uricosurici (benzbromarone, probenecide, sulfipirazone).

Si raccomanda cautela poiché ASA può inibire l'effetto di agenti uricosurici attraverso l'eliminazione competitiva dell'acido urico.

Metotressato

A causa della presenza di ASA, il metotressato usato a dosi superiori a 20 mg/settimana deve essere somministrato con cautela in concomitanza con Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan poiché quest'ultimo può inibire l'eliminazione renale del metotressato, che può portare tossicità a livello del midollo osseo.

Tenofovir

La somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil fumarato e FANS può aumentare il rischio di insufficienza renale.

Acido valproico

La somministrazione concomitante di salicilati e acido valproico può causare la diminuzione del legame dell'acido valproico con le proteine e l'inibizione del metabolismo dell'acido valproico con conseguente aumento dei livelli sierici di acido valproico totale e libero.

Vaccino contro la varicella

Si raccomanda di non somministrare salicilati ai pazienti che hanno ricevuto la vaccinazione contro la varicella per un periodo di sei settimane dopo la vaccinazione. Casi di sindrome di Reye si sono verificati a seguito dell'uso di salicilati durante l'infezione da varicella (vedere paragrafo 4.4).

Acetazolamide

Si raccomanda cautela in caso di somministrazione concomitante di salicilati e acetazolamide poiché c'è un aumentato rischio di acidosi metabolica.

Nicorandil

Nei pazienti trattati contemporaneamente con nicorandil e FANS, inclusi ASA e acetilsalicilato di lisina, c'è un aumentato rischio di complicanze gravi come ulcera, perforazione ed emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Altre interazioni con ASA

Sono inoltre riportate interazioni tra i seguenti medicinali e dosi più alte (anti-infiammatorie) di ASA: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), fenitoina, beta bloccanti, diuretici e ipoglicemizzanti orali.

Alcol

L'alcol può aumentare il rischio di lesioni gastrointestinali quando assunto con ASA. I pazienti devono essere informati circa i rischi di lesioni e sanguinamento gastrointestinali durante l'assunzione di clopidogrel + ASA con alcol, soprattutto se il consumo di alcol è cronico o considerevole (vedere paragrafo 4.4).

Altre interazioni con clopidogrel e ASA

Più di 30.000 pazienti sono stati inclusi negli studi clinici con clopidogrel + ASA a dosi di mantenimento inferiori o uguali a 325 mg e hanno assunto diversi medicinali concomitanti inclusi diuretici, beta bloccanti, ACE inibitori, calcio antagonisti, ipocolesterolemizzanti, vasodilatatori coronarici, antidiabetici (inclusa insulina), antiepilettici e antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa senza evidenza di interazioni negative clinicamente significative.

Oltre alle informazioni sopra descritte relative alle interazioni con medicinali specifici, non sono stati condotti studi di interazione con Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan e alcuni medicinali comunemente somministrati ai pazienti affetti da patologia aterotrombotica.

Così come con altri inibitori orali del P2Y₁₂, la somministrazione contemporanea di agonisti degli oppioidi può rallentare e ridurre l'assorbimento di clopidogrel presumibilmente a causa del rallentamento dello svuotamento gastrico. L'importanza clinica non è nota. Si deve prendere in considerazione l'uso di un agente antiaggregante piastrinico per via parenterale in pazienti con sindrome coronarica acuta che richiedono la somministrazione contemporanea di morfina o altri agonisti oppioidi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione a clopidogrel/acido acetilsalicilico durante la gravidanza. Clopidogrel/acido acetilsalicilico non va usato durante i primi due trimestri di gravidanza a meno che la condizione clinica della donna non richieda un trattamento con clopidogrel/ASA.

Data la presenza di ASA, Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

Clopidogrel:

Poiché non sono disponibili dati clinici sull'esposizione a clopidogrel durante la gravidanza, a scopo precauzionale è preferibile evitare l'uso di clopidogrel durante la gravidanza.

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

ASA:

Dosi basse (fino a 100 mg/die):

Gli studi clinici indicano che dosi fino a 100 mg/die limitate all'uso ostetrico, che richiede monitoraggio specialistico, sembrano sicure.

Dosi di 100 – 500 mg/die:

Non ci sono sufficienti esperienze cliniche sull'uso di dosi superiori a 100 mg/die e fino a 500 mg/die. Pertanto, le raccomandazioni riportate di seguito per dosi di 500 mg/die e superiori sono valide anche per questo range di dose.

Dosi di 500 mg/die e superiori:

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influenzare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio-fetale. I dati emersi da studi epidemiologici indicano che esiste un maggior rischio di aborti, malformazioni cardiache e gastroschisi dopo l'uso di un inibitore di sintesi delle prostaglandine all'inizio della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache era aumentato da meno dell'1% a circa l'1,5%. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. Negli animali, è stato dimostrato che la somministrazione di inibitori della sintesi delle prostaglandine è causa di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Fino alla 24^a settimana di amenorrea (5° mese di gravidanza), l'acido acetilsalicilico non va somministrato a meno che non sia strettamente necessario. In caso di somministrazione di acido acetilsalicilico ad una donna che cerca una gravidanza, o fino alla 24^a settimana di amenorrea (5° mese di gravidanza), la dose deve essere la più bassa possibile e la durata del trattamento la più breve possibile.

Dall'inizio del sesto mese di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre:

- il feto a:
 - tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso ed ipertensione polmonare);
 - disfunzione renale, che può evolvere in insufficienza renale con oligoidramnios;
- la madre e il neonato, al termine di gravidanza, a:
 - possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può manifestarsi anche a dosi molto basse;
 - inibizione delle contrazioni uterine con conseguente ritardo o prolungamento del travaglio.

Allattamento

Non è noto se clopidogrel è escreto nel latte materno umano. Gli studi su animali hanno dimostrato che clopidogrel viene escreto nel latte materno. È noto che ASA è escreto in quantità limitate nel latte umano. L'allattamento va interrotto durante un trattamento con Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan.

Fertilità

Non sono noti dati sulla fertilità con clopidogrel/acido acetilsalicilico. Negli studi condotti su animali non è stato dimostrato che clopidogrel alteri la fertilità. Non è noto se la dose di ASA in clopidogrel/acido acetilsalicilico alteri la fertilità.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di clopidogrel è stata valutata in più di 42.000 pazienti che hanno partecipato agli studi clinici, inclusi oltre 30.000 pazienti trattati con clopidogrel + ASA, e oltre 9.000 trattati per 1 anno o più. Le reazioni avverse clinicamente rilevanti osservate in quattro studi principali, lo studio CAPRIE (studio di confronto tra clopidogrel e ASA) e gli studi CURE, CLARITY e COMMIT (studi di confronto tra clopidogrel in associazione con ASA vs ASA da solo) sono discusse di seguito. Nello studio CAPRIE, clopidogrel 75 mg/die è risultato, nel complesso, comparabile a ASA 325 mg/die indipendentemente da età, sesso e razza dei pazienti. In aggiunta all'esperienza degli studi clinici, altre reazioni avverse sono state segnalate spontaneamente.

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 sia 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 + ASA nei 7 giorni successivi ad intervento di bypass coronarico nei pazienti che hanno interrotto la terapia 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 + ASA e del 6,3% per ASA da solo.

Nello studio CLARITY, si è verificato un aumento complessivo di sanguinamenti nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA rispetto al gruppo trattato con ASA da solo. 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.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse clinicamente rilevanti osservate negli studi clinici o che sono state segnalate spontaneamente con clopidogrel da solo, con ASA da solo o con clopidogrel in associazione ad ASA 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 ($\leq 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di severità.

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro, non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, inclusa neutropenia grave	Porpora trombotica trombocitopenica (PTT) (vedere paragrafo 4.4), insufficienza midollare*, anemia aplastica, pancitopenia, bicitopenia*, agranulocitosi, trombocitopenia grave, emofilia A acquisita, granulocitopenia, anemia, anemia emolitica in pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD)* (vedere paragrafo 4.4)
Patologie cardiache				Sindrome di Kounis (angina allergica vasospastica / infarto miocardico allergico) nel contesto di una reazione di ipersensibilità dovuta all'acido acetilsalicilico* o a clopidogrel**

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro, non nota
Disturbi del sistema immunitario				Shock anafilattico*, malattia da siero, reazioni anafilattoidi, reazione crociata di ipersensibilità tra le tienopiridine (come ticlopidina, prasugrel) (vedere paragrafo 4.4) **, sindrome autoimmune da insulina, che può portare a ipoglicemia grave, in particolare in pazienti con sottotipo HLA DRA4 (più frequente nella popolazione giapponese)** acutizzazioni e dei sintomi allergici da allergia alimentare*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Ipoglicemia*, gotta* (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi psichiatrici				Allucinazioni, confusione
Patologie del sistema nervoso		Sanguinamento intracranico (sono stati segnalati alcuni casi ad esito fatale specialmente negli anziani), cefalea, parestesie, capogiro		Alterazioni del gusto, ageusia
Patologie dell'occhio		Sanguinamento intraoculare (congiuntivale, oculare, retinico)		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine	Perdita dell'udito* o tinnito*
Patologie vascolari	Ematoma			Emorragia grave, emorragia di ferita chirurgica, vasculite (compresa porpora di Schönlein-Henoch*), ipotensione

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro, non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi			Sanguinamento del tratto respiratorio (emottisi, emorragia polmonare), broncospasmo, polmonite interstiziale, edema polmonare non cardiogeno nel contesto di una reazione di ipersensibilità dovuta all'uso cronico di acido acetilsalicilico*, 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. Patologie del tratto gastrointestinale superiore (esofagiti, ulcera esofagea, perforazione, gastrite erosiva, duodenite erosiva, ulcera/perforazione gastroduodenale)*, patologie del tratto gastrointestinale inferiore (ulcere dell'intestino tenue [digiuno e ileo] e crasso [colon e retto], colite e perforazione intestinale)*, disturbi del tratto gastrointestinale superiore*, quali gastralgia (vedere paragrafo 4.4); queste reazioni gastrointestinali correlate all'acido acetilsalicilico possono essere, o meno, associate a emorragia, e possono verificarsi a qualsiasi dose di acido acetilsalicilico e in pazienti con o senza sintomi di allarme o anamnesi precedente di gravi eventi gastrointestinali*. Colite (compresa colite ulcerosa o linfocitica), stomatite, pancreatite acuta nel contesto di una reazione di ipersensibilità dovuta all'acido acetilsalicilico*

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro, non nota
Patologie epatobiliari				Insufficienza epatica acuta, danno epatico principalmente epatocellulare*, epatite, aumento degli enzimi epatici*, test di funzionalità epatica anormale, epatite cronica*
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 esantematica acuta generalizzata (AGEP)), angioedema, sindrome da ipersensibilità da medicinali, reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), esantema eritematoso o esfoliativo, orticaria, eczema, lichen planus, eritema fisso*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Sanguinamento muscoloscheletrico (emartro), artrite, artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie		Ematuria		Insufficienza renale*, danno renale acuto (soprattutto in pazienti con danno renale preesistente, scompenso cardiaco, sindrome nefritica, o trattamento concomitante con diuretici)*, glomerulonefrite, aumento della creatinina nel sangue
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sanguinamento in sede di iniezione			Febbre, edema*

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro, non nota
Esami diagnostici		Aumento del tempo di sanguinamento, diminuzione dei neutrofili, diminuzione delle piastrine		

* Informazioni riportate in letteratura per ASA con frequenza “non nota”.

** Informazioni relative 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

Clopidogrel

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

ASA

I sintomi riportati di seguito sono associati a intossicazione moderata: capogiri, cefalea, tinnito, confusione e sintomi gastrointestinali (nausea, vomito e dolore gastrico).

In caso di intossicazione grave, si manifestano gravi disturbi dell'equilibrio acido-base. Una iperventilazione iniziale determina alcalosi respiratoria. Si manifesta poi acidosi respiratoria a causa dell'effetto deprimente sul centro respiratorio. Un'acidosi metabolica è causata anche dalla presenza di salicilati. Considerato che bambini e lattanti sono spesso visti solo ad uno stadio avanzato di intossicazione, essi di solito hanno già raggiunto lo stadio dell'acidosi.

Possono manifestarsi anche i sintomi riportati di seguito: ipertermia e sudorazione, che determinano disidratazione, irrequietezza, convulsioni, allucinazioni e ipoglicemia. Una depressione del sistema nervoso può sfociare in coma, collasso cardiovascolare e arresto respiratorio. La dose letale di acido acetilsalicilico è 25 – 30 g. Concentrazioni di salicilati nel plasma superiori a 300 mg/L (1,67 mmol/L) indicano intossicazione.

Il sovradosaggio della combinazione a dose fissa di clopidogrel/ASA può essere associato ad un aumento di sanguinamenti e conseguenti complicazioni emorragiche dovute all'attività farmacologica di clopidogrel e ASA.

Può verificarsi edema polmonare non cardiogeno in caso di sovradosaggio acuto e cronico di acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.8).

Se è stata ingerita una dose tossica è necessario il ricovero in ospedale. In caso di intossicazione moderata si può provare ad indurre il vomito; in caso di fallimento, è indicata una lavanda gastrica. Vengono poi somministrati carbone attivo (adsorbente) e solfato di sodio (lassativo). È indicata alcalinizzazione dell'urina (250 mmol di bicarbonato di sodio per 3 ore) con monitoraggio del pH dell'urina. L'emodialisi è il trattamento preferito in caso di intossicazione grave. Altri segni di intossicazione vanno trattati in base ai sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Codice ATC: antitrombotici, antiaggreganti piastrinici esclusa l'eparina, Codice ATC: B01AC30.

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 P2Y₁₂, 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.

Proprietà farmacodinamiche

Dosi ripetute di 75 mg al giorno di clopidogrel 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 il 40 e il 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.

L'acido acetilsalicilico inibisce l'aggregazione piastrinica mediante il blocco irreversibile della ciclossigenasi prostaglandinica e quindi inibisce la sintesi del trombossano A₂, un induttore della aggregazione piastrinica e della vasocostrizione. Questo effetto dura per l'intero ciclo di vita delle piastrine.

I dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire l'effetto dell'aspirina a basso dosaggio sull'aggregazione piastrinica quando la somministrazione è concomitante. Da uno studio è emerso che quando una dose singola di ibuprofene 400 mg veniva assunta entro le 8 ore che precedevano o entro i 30 minuti che seguivano la somministrazione di aspirina a rilascio immediato (81 mg), si verificava una riduzione dell'effetto dell'ASA sulla formazione di trombossano o sull'aggregazione piastrinica. Tuttavia, i limiti di questi dati e le incertezze riguardanti l'estrapolazione dei dati *ex vivo* alla situazione clinica implicano che non si possono trarre conclusioni certe su un uso regolare dell'ibuprofene e che non si ritengono probabili effetti di rilevanza clinica per un uso occasionale dell'ibuprofene.

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di clopidogrel + ASA sono state valutate in tre studi in doppio-cieco che hanno coinvolto più di 61.900 pazienti: lo studio CURE, CLARITY e COMMIT, di confronto tra clopidogrel + ASA vs ASA da solo, entrambi somministrati in associazione con altre terapie standard.

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) + ASA (75 – 325 mg una volta al giorno) o ASA da solo (N=6.303) (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. Eparine sono state somministrate a più del 90% dei pazienti e la percentuale relativa di sanguinamento per clopidogrel + ASA e ASA da solo non è stata significativamente influenzata dalla terapia concomitante con eparina.

Il numero di pazienti che ha manifestato l'endpoint primario [morte cardiovascolare, infarto miocardico (IM), o ictus] è stato di 582 (9,3%) nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA e di 719 (11,4%) nel gruppo trattato con ASA da solo, con una riduzione del rischio relativo del 20% (RRR) (IC 95% da 10% a 28%; p=0,0009) per il gruppo clopidogrel + ASA (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 nello studio 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 + ASA e di 1.187 (18,8%) nel gruppo trattato con ASA da solo, con una riduzione del rischio relativo del 14% (IC 95% da 6% a 21%, p=0,0005) per il gruppo trattato con clopidogrel + ASA. Tale beneficio è stato principalmente determinato da una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza dell'infarto miocardico [287 (4,6%) nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA e 363 (5,8%) nel gruppo trattato con ASA da solo]. 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 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.

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) + ASA oppure ASA da solo

(n=1.739) (dose di carico da 150 a 325 mg, seguita da 75 – 162 mg/die), un agente 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 ad angiografia, 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 ha 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 15,0% nei pazienti del gruppo trattato con clopidogrel + ASA e del 21,7% nei pazienti del gruppo trattato con ASA da solo, 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 2×2 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) in associazione con ASA (162 mg/die), oppure ASA da solo (162 mg/die) (n=22.891) per 28 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale. Gli endpoint co-primari erano morte da qualsiasi causa e la prima comparsa di reinfarto, ictus o morte. La popolazione ha incluso il 27,8% di donne, il 58,4% di pazienti di età ≥ 60 anni (26% ≥ 70 anni) e il 54,5% di pazienti ha ricevuto fibrinolitici.

Clopidogrel + ASA 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 reinfarto, 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 P2Y₁₂ nella sindrome coronarica acuta (ACS)

Il passaggio da un inibitore più potente del recettore P2Y₁₂ a clopidogrel in associazione con aspirina dopo la fase acuta nella 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 P2Y₁₂, ticagrelor e prasugrel, nei loro studi chiave è correlato a una significativa riduzione degli eventi ischemici ricorrenti (inclusa trombosi dello stent acuta e subacuta (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 P2Y₁₂, che si verifica 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 P2Y₁₂ 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 de-escalata) o alla continuazione del loro regime farmacologico (DAPT invariata).

Complessivamente sono stati analizzati 645 dei 646 pazienti con STEMI o 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) ≥ 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 ≥ 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) ($n = 1.306$), 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). Se HPR era ≥ 46 unità, i pazienti sono stati riportati a prasugrel 5 o 10 mg/die per 11,5 mesi; se HPR era < 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 in trattamento con prasugrel (40%) sia 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 ≥ 2 a 12 mesi) è stato raggiunto dimostrando la non inferiorità. Novantacinque (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 ≥ 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 ($p = 0,14$).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha esonerato dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente clopidogrel/acido acetilsalicilico in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento delle aterosclerosi coronariche (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Clopidogrel:

Assorbimento

Dopo dosi orali singole e ripetute di 75 mg/die, clopidogrel viene rapidamente assorbito. Il picco dei livelli plasmatici medi di clopidogrel non modificato (circa 2,2 – 2,5 ng/ml dopo dose orale singola di 75 mg) si verifica 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) in circolo 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 metabolizzato principalmente 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 acido carbossilico 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 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_{max} del metabolita attivo è risultata due volte superiore a quella dopo somministrazione per 4 giorni della dose di mantenimento di 75 mg. La C_{max} si osserva approssimativamente tra 30 e 60 minuti dalla somministrazione.

Eliminazione

Nell'uomo dopo una dose orale di clopidogrel marcato con ^{14}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 (inattivo) circolante è di 8 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 corrispondono ad un metabolismo non funzionante. Gli alleli CYP2C19*2 e CYP2C19*3 costituiscono la maggior parte degli alleli a ridotta funzionalità nei metabolizzatori lenti caucasici (85%) e 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 μ 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/150 mg, l'esposizione al metabolita attivo è stata superiore rispetto all'esposizione riscontrata nel gruppo trattato con clopidogrel 300 mg/75 mg. 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/75 mg. 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 µM 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 un'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 severa disfunzione renale (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.

Acido acetilsalicilico (ASA):

Assorbimento

In seguito all'assorbimento, l'ASA contenuto in Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan viene idrolizzato a acido salicilico con un picco plasmatico di acido salicilico che si manifesta entro 1 ora dalla somministrazione; tali livelli plasmatici di ASA non sono più rilevabili dopo 1,5–3 ore dalla somministrazione.

Distribuzione:

Il legame di ASA alle proteine plasmatiche è scarso ed il suo volume apparente di distribuzione è basso (10 L). Il suo metabolita, l'acido salicilico, è fortemente legato alle proteine plasmatiche, ma il suo legame è dipendente dalla concentrazione (non lineare). A concentrazioni basse (<100 microgrammi/ml), circa il 90% dell'acido salicilico si lega all'albumina. L'acido salicilico è ampiamente distribuito in tutti i tessuti e fluidi dell'organismo, inclusi il sistema nervoso centrale, il latte materno, ed i tessuti fetali.

Biotrasformazione ed eliminazione

L'ASA contenuto in Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan viene rapidamente idrolizzato nel plasma ad acido salicilico, con un'emivita di 0,3 – 0,4 ore a dosi di ASA comprese tra 75 e 100 mg. L'acido salicilico è coniugato principalmente nel fegato per formare acido salicilurico, un glucuronide fenolico, un glucuronide acilico e altri metaboliti minori. L'acido salicilico contenuto in Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan possiede un'emivita plasmatica di circa 2 ore. Il metabolismo dei salicilati è saturabile e la clearance corporea totale diminuisce a concentrazioni sieriche più elevate a causa della limitata capacità del fegato di formare sia l'acido salicilurico che il glucuronide fenolico. Dopo dosi tossiche (10 – 20 g), l'emivita plasmatica può aumentare oltre le 20 ore. A dosi elevate di ASA, l'eliminazione dell'acido salicilico segue una cinetica di ordine zero (ossia il tasso di eliminazione è costante rispetto alla concentrazione plasmatica), con un'emivita apparente di 6 ore o superiore. L'escrezione renale del principio attivo non modificato dipende dal pH urinario. Quando il pH urinario aumenta oltre 6,5, la clearance renale del salicilato libero aumenta da <5% a >80%. Dopo somministrazione di dosi terapeutiche, circa il 10% viene eliminato nelle urine come acido salicilico, il 75% come acido salicilurico, il 10% come glucuronide fenolico ed il 5% come glucuronide acilico dell'acido salicilico.

In base alle caratteristiche farmacocinetiche e metaboliche di entrambi i composti, è improbabile che si manifestino interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Clopidogrel

Nel corso di studi non-clinici condotti nel ratto e nel babbuino, 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 babbuino 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, testato in una serie di studi di genotossicità *in vitro* e *in vivo*, 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 radiomarcato hanno permesso di osservare che il composto principale e i suoi metaboliti sono escreti nel latte. Di conseguenza non può essere escluso un effetto diretto (lieve tossicità) o indiretto (scarsa palatabilità).

Acido acetilsalicilico

Studi di dose singola hanno mostrato che la tossicità orale di ASA è bassa. Studi di tossicità a dosi ripetute hanno mostrato che dosi fino a 200 mg/kg/die sono ben tollerate nei ratti; i cani sembrano essere più sensibili, probabilmente a causa della sensibilità elevata dei canidi agli effetti ulcerogeni dei FANS. Non sono state evidenziate problematiche di rilievo sulla genotossicità o sulla clastogenicità di ASA. Sebbene non siano stati condotti studi formali di carcinogenesi con ASA, è stato mostrato che non è un promotore di neoplasie.

I dati sulla tossicità riproduttiva hanno mostrato che ASA è teratogeno in diversi animali da laboratorio.

Negli animali, è stato dimostrato che la somministrazione di un inibitore di sintesi delle prostaglandine determina un aumento della perdita pre- e post-impianto e letalità embrio-fetale. Inoltre, negli animali ai quali è stato somministrato un inibitore di sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico è stato riscontrato anche un aumento dell'incidenza di varie malformazioni, comprese quelle cardiovascolari.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina

Lattosio

Croscarmellosa sodica

Idrossipropilcellulosa

Silice colloidale anidra

Talco

Olio di ricino idrogenato

Amido pregelatinizzato

Acido stearico

Ferro ossido giallo (E172)

Rivestimento

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan 75 mg/75 mg compresse rivestite con film

Ipromellosa

Triacetina

Talco

Poli (vinil alcol) (parzialmente idrolizzato)

Titanio diossido (E171)

Ferro ossido giallo (E172)

Glicerolo monocaprilocaprato (E422)

Sodio lauril solfato

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan 75 mg/100 mg compresse rivestite con film

Ipromellosa

Triacetina

Talco

Poli (vinil alcol) (parzialmente idrolizzato)

Titanio diossido (E171)

Rosso allura AC (E129)

Glicerolo monocaprilocaprato (E422)

Sodio lauril solfato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister: 2 anni

Flaconi: 15 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio con strato di essiccante contenenti 28 o 30 compresse rivestite con film.

Blister a dose unitaria perforati di alluminio con strato di essiccante contenenti 28 o 30 compresse rivestite con film.

Flaconi in HDPE con tappo a vite di polipropilene bianco opaco con chiusura sigillante in alluminio a induzione ed essiccante contenenti 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

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

Clpidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan 75 mg/75 mg compresse rivestite con film

EU/1/19/1395/001 – Confezioni di 28 compresse rivestite con film in blister di alluminio

EU/1/19/1395/002 – Confezioni di 30 compresse rivestite con film in blister di alluminio

EU/1/19/1395/003 – Confezioni di 28 × 1 (dose unitaria) compresse rivestite con film in blister di alluminio

EU/1/19/1395/004 – Confezioni di 30 × 1 (dose unitaria) compresse rivestite con film in blister di alluminio

EU/1/19/1395/005 – Confezioni di 100 compresse rivestite con film in flaconi di HDPE

Clpidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan 75 mg/100 mg compresse rivestite con film

EU/1/19/1395/006 – Confezioni di 28 compresse rivestite con film in blister di alluminio

EU/1/19/1395/007 – Confezioni di 30 compresse rivestite con film in blister di alluminio

EU/1/19/1395/008 – Confezioni di 28 × 1 (dose unitaria) compresse rivestite con film in blister di alluminio

EU/1/19/1395/009 – Confezioni di 30 × 1 (dose unitaria) compresse rivestite con film in blister di alluminio

EU/1/19/1395/010 – Confezioni di 100 compresse rivestite con film in flaconi di HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09 gennaio 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE 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. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

McDermott Laboratories Limited, che opera come Gerard Laboratories, che opera come Mylan Dublin, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Irlanda.

Mylan Hungary Kft, H-2900 Komárom, Mylan utca 1, Komárom, Ungheria.

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)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare PSUR per questo medicinale in conformità ai requisiti 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, 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)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan 75 mg/75 mg compresse rivestite con film
clopidogrel/acido acetilsalicilico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

Blister

28 compresse rivestite con film

30 compresse rivestite con film

Blister a dose unitaria

28×1 compresse rivestite con film

30×1 compresse rivestite con film

Flaconi

100 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Non ingerire l'essiccante.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

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

EU/1/19/1395/001 – 28 compresse rivestite con film in blister di alluminio
EU/1/19/1395/002 – 30 compresse rivestite con film in blister di alluminio
EU/1/19/1395/003 – 28 × 1 (dose unitaria) compresse rivestite con film in blister di alluminio
EU/1/19/1395/004 – 30 × 1 (dose unitaria) compresse rivestite con film in blister di alluminio
EU/1/19/1395/005 – 100 compresse rivestite con film in flaconi di HDPE

13. NUMERO DI LOTTO

Lot.

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan 75 mg/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 DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan 75 mg/75 mg compresse rivestite con film
clopidogrel/acido acetilsalicilico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

100 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Non ingerire l'essiccante.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lot.

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

EU/1/19/1395/005

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan 75 mg/75 mg compresse

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

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot.

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan 75 mg/100 mg compresse rivestite con film clopidogrel/acido acetilsalicilico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di clopidogrel (come idrogenosolfato) e 100 mg di acido acetilsalicilico

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e rosso allura AC.
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

Blister

28 compresse rivestite con film

30 compresse rivestite con film

Blister a dose unitaria

28×1 compresse rivestite con film

30×1 compresse rivestite con film

Flaconi

100 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Non ingerire l'essiccante.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

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

EU/1/19/1395/006 – 28 compresse rivestite con film in blister di alluminio
EU/1/19/1395/007 – 30 compresse rivestite con film in blister di alluminio
EU/1/19/1395/008 – 28 × 1 (dose unitaria) compresse rivestite con film in blister di alluminio
EU/1/19/1395/009 – 30 × 1 (dose unitaria) compresse rivestite con film in blister di alluminio
EU/1/19/1395/010 – 100 compresse rivestite con film in flaconi di HDPE

13. NUMERO DI LOTTO

Lot.

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

ISTRUZIONI PER L'USO

INFORMAZIONI IN BRAILLE

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan 75 mg/100 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 DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan 75 mg/100 mg compresse rivestite con film clopidogrel/acido acetilsalicilico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di clopidogrel (come idrogenosolfato) e 100 mg di acido acetilsalicilico

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e rosso allura AC.
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

100 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Non ingerire l'essiccante.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

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

EU/1/19/1395/010

13. NUMERO DI LOTTO

Lot.

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan 75 mg/100 mg compresse

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

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot.

5. ALTRO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan 75 mg/75 mg compresse rivestite con film **Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan 75 mg/100 mg compresse rivestite con film** clopidogrel/acido acetilsalicilico

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 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 e Acido Acetilsalicilico Mylan e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan
3. Come prendere Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan e a cosa serve

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan contiene clopidogrel ed acido acetilsalicilico (ASA), ed 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 in alcuni tipi di vasi sanguigni (chiamati arterie), gli antiaggreganti piastrinici diminuiscono la possibilità di formazione di coaguli sanguigni (un fenomeno chiamato aterotrombosi).

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan va assunto dagli adulti per prevenire la formazione di coaguli sanguigni nelle arterie indurite che può causare eventi di origine aterotrombotica (come ictus, attacco cardiaco, o morte).

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan le è stato prescritto al posto di due medicinali separati, clopidogrel e ASA, come ausilio nel prevenire la formazione di coaguli sanguigni perché lei ha sofferto in precedenza di un grave tipo di dolore al petto noto come "angina instabile" o attacco cardiaco (infarto miocardico). Per curare questa condizione il medico può averle posizionato uno stent nell'arteria ostruita o ristretta per ristabilire il flusso del sangue.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan

Non prenda Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan

- Se è allergico a clopidogrel, all'acido acetilsalicilico (ASA) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se è allergico ad altri medicinali chiamati antinfiammatori non steroidei, generalmente usati per trattare le condizioni dolorose e/o infiammatorie di muscoli o articolazioni.
- Se soffre di una condizione medica che comprende la combinazione di asma, secrezione nasale (naso gocciolante) e polipi nasali (un tipo di escrescenza nel naso).
- Se ha un sanguinamento in atto, come ad esempio un'ulcera gastrica o una emorragia in una zona del cervello.
- Se soffre di una grave malattia del fegato.

- Se soffre di una grave malattia dei reni.
- Se è nell'ultimo trimestre di gravidanza.

Avvertenze e precauzioni

In presenza di una delle situazioni menzionate qui sotto, informi il medico prima di prendere Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan:

- se ha un rischio di sanguinamento 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,
- se ha avuto un coagulo in un'arteria del cervello (ictus ischemico) che si è verificato negli ultimi 7 giorni,
- se ha malattie del rene o del fegato,
- se ha sofferto in precedenza di asma o ha avuto delle reazioni allergiche compreso una reazione a qualsiasi medicinale usato per trattare la sua malattia,
- se ha la gotta,
- se beve alcool, a causa di un maggiore rischio di sanguinamento o lesione gastrointestinali,
- se ha una condizione nota come deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), a causa del rischio di una particolare forma di anemia (basso numero di globuli rossi).

Mentre sta prendendo Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan:

- Deve informare il medico
 - nel caso in cui debba essere sottoposto ad intervento chirurgico (compreso un intervento ai denti),
 - se soffre di dolori di stomaco o addominali o di un'emorragia nello stomaco o nell'intestino (feci rosse o nere).
- Deve informare immediatamente il medico se sviluppa una condizione medica nota come Porpora Trombotica Trombocitopenica o PTT che include febbre ed ecchimosi 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).
- 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

L'uso di Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni. Esiste una possibile associazione tra acido acetilsalicilico (ASA) e Sindrome di Reye quando medicinali che contengono ASA vengono presi da bambini o adolescenti con un'infezione virale. La Sindrome di Reye è una malattia molto rara che può essere fatale.

Altri medicinali e Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan

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 e Acido Acetilsalicilico Mylan o viceversa.

Deve informare in modo particolare il medico se sta prendendo:

- medicinali che possono aumentare il suo rischio di sanguinamento come:

- anticoagulanti orali, medicinali usati per ridurre la coagulazione sanguigna,
- ASA o un altro medicinale antinfiammatorio non steroideo, generalmente usato per trattare le condizioni dolorose e/o infiammatorie di muscoli o articolazioni,
- eparina o qualsiasi altro medicinale iniettabile usato per ridurre la coagulazione sanguigna,
- ticlopidina, altri antiaggreganti piastrinici,
- un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (incluso, ma non solo, fluoxetina o fluvoxamina), medicinali normalmente utilizzati per trattare la depressione,
- rifampicina (usata per trattare infezioni gravi),
- omeprazolo o esomeprazolo, medicinali usati per trattare problemi di stomaco,
- metotressato, un medicinale usato per trattare una malattia grave delle articolazioni (artrite reumatoide) o una malattia della pelle (psoriasi),
- acetazolamide, un medicinale usato per trattare il glaucoma (aumento della pressione oculare) o l'epilessia o per aumentare il flusso di urina,
- probenecid, benzbromarone o sulfipirazone, medicinali usati per trattare la gotta,
- fluconazolo o voriconazolo, medicinali utilizzati per combattere infezioni fungine,
- efavirenz o tenofovir, o altri medicinali anti-retrovirali (utilizzati per le infezioni da HIV)
- acido valproico, valproato o carbamazepina, medicinali usati per trattare alcune forme di epilessia,
- il vaccino contro la varicella, un medicinale usato per prevenire la varicella o l'herpes zoster, entro 6 settimane dall'assunzione di Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan, o se ha in corso un'infezione causata da varicella o herpes zoster (vedere paragrafo 2 "Bambini e adolescenti"),
- moclobemide, medicinale usato per trattare la depressione,
- repaglinide, un medicinale usato per trattare il diabete,
- paclitaxel, un medicinale usato per trattare il cancro,
- nicorandil, medicinale usato per trattare il dolore toracico cardiaco.
- oppioidi: mentre è in trattamento con clopidogrel, informi il medico prima che Le prescrivano qualsiasi oppioide (usato per trattare il dolore grave),
- rosuvastatina (usata per abbassare i livelli di colesterolo).

Durante l'assunzione di Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan deve interrompere ogni altro trattamento a base di clopidogrel.

Un uso occasionale di ASA (non superiore a 1.000 mg in 24 ore) in genere non dovrebbe causare problemi, ma un uso prolungato di ASA in altre circostanze deve essere discusso con il medico o con il farmacista.

Il metamizolo (sostanza usata per ridurre dolore e febbre) può diminuire l'effetto dell'acido acetilsalicilico sull'aggregazione piastrinica (cellule del sangue che si attaccano e formano un coagulo di sangue), se assunto contemporaneamente. Pertanto, questa combinazione deve essere usata con cautela nei pazienti che assumono aspirina a basse dosi per la cardioprotezione.

Gravidanza e allattamento

Non usare Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan durante il terzo trimestre di gravidanza. È preferibile non usare questo medicinale durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza.

Se è in corso una gravidanza o sospetta una gravidanza, informi il medico o il farmacista prima di prendere Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan. Nel caso si verifichi una gravidanza mentre assume Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan, consulti immediatamente il medico, poiché si raccomanda di non prendere Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan durante la gravidanza.

Non deve allattare mentre usa questo medicinale.

Se sta allattando, o pensa di allattare, consulti il medico prima di prendere questo medicinale.

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan influenzi la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan contiene lattosio

Se il medico le ha detto che lei ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, consulti il medico prima di prendere questo medicinale.

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan contiene sodio

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

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan 75 mg/100 mg compresse rivestite con film contiene rosso allura AC

Rosso allura AC può causare reazioni allergiche.

3. Come prendere Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan

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

La dose raccomandata è una compressa di Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan al giorno, da prendere per via orale con un bicchiere d'acqua durante o lontano dai pasti.

Deve prendere il medicinale alla stessa ora ogni giorno.

In base alle sue condizioni, il medico stabilirà la durata del trattamento con Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan. Se ha avuto un attacco cardiaco, il medicinale deve esserle prescritto per almeno 4 settimane. In ogni caso, Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan deve essere preso per tutto il tempo che il medico ritiene necessario.

Se prende più Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan di quanto deve

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

Se dimentica di prendere Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan

Se dimentica di prendere una dose di Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan, ma si ricorda entro le 12 ore dall'orario usuale, assuma una compressa subito e quindi prenda la successiva all'orario usuale.

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

Se interrompe il trattamento con Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan

Non interrompa il trattamento a meno che non sia il medico a chiederglielo. Prima di interrompere o riprendere il trattamento contatti il medico.

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 forte stanchezza. Questi effetti possono essere dovuti a una rara 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 si manifesta 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. Questi possono essere segni di una reazione allergica.

Il più comune effetto indesiderato segnalato con Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan è il sanguinamento. Il sanguinamento può manifestarsi con sanguinamento nello stomaco o nell'intestino, il formarsi di lividi, ematomi (sanguinamenti insoliti o ecchimosi sotto la pelle), sangue dal naso, sangue nelle urine. In pochi casi sono stati anche segnalati sanguinamento nell'occhio, intracranico (specialmente negli anziani), nei polmoni e nelle articolazioni.

Se si presenta un sanguinamento prolungato mentre prende Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan

Se si taglia o si ferisce, potrebbe essere necessario un tempo più lungo del solito affinché 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 ad esempio tagliarsi da soli quando si fa la barba, questo solitamente non crea problemi. Tuttavia, se lei 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 e 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 1000):

Vertigine, aumento di volume delle mammelle nei maschi.

Effetti indesiderati molto rari (possono verificarsi fino a 1 paziente su 10.000):

Ittero (ingiallimento della pelle e/o degli occhi); bruciore allo stomaco e/o all'esofago (gola), 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; bruciore della bocca (stomatite); diminuzione della pressione sanguigna; confusione; allucinazioni; dolore alle articolazioni; dolore muscolare; alterazioni del gusto o perdita del gusto, infiammazione dei piccoli vasi arteriosi.

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

Ulcera perforata, ronzio nelle orecchie, perdita dell'udito, reazioni allergiche improvvise con rischio per la vita o reazioni di ipersensibilità con dolore addominale o al torace, nefropatia, ipoglicemia, gotta (una condizione caratterizzata da dolori e gonfiori articolari causati da cristalli di acido urico), peggioramento delle allergie alimentari, e una particolare forma di anemia (basso numero di globuli rossi nel sangue) (vedere paragrafo 2 “Avvertenze e precauzioni”), gonfiore.

Inoltre, il medico può identificare alterazioni degli esami del sangue o 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 lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan

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

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola, sul blister e sul flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Non usi questo medicinale se nota qualsiasi segno visibile di deterioramento

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda 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 e Acido Acetilsalicilico Mylan

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan 75 mg/75 mg compressa rivestita con film

I principi attivi sono clopidogrel e acido acetilsalicilico. Ogni compressa contiene 75 mg di clopidogrel (come idrogenosolfato) e 75 mg di acido acetilsalicilico.

Gli altri componenti sono:

- nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, lattosio (vedere paragrafo 2 “Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan contiene lattosio”), croscarmellosa sodica, idrossipropilcellulosa, silice colloidale anidra, talco, olio di ricino idrogenato, amido pregelatinizzato, acido stearico, ferro ossido giallo (E172).
- rivestimento della compressa: ipromellosa, triacetina, talco, poli (vinil alcol) (parzialmente idrolizzato), titanio diossido (E171), glicerolo monocaprilocaprato (E422), sodio lauril solfato, ferro ossido giallo (E172)

Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan 75 mg/100 mg compressa rivestita con film

I principi attivi sono clopidogrel e acido acetilsalicilico. Ogni compressa contiene 75 mg di clopidogrel (come idrogenosolfato) e 100 mg di acido acetilsalicilico.

Gli altri componenti sono:

- nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, lattosio (vedere paragrafo 2 “Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan contiene lattosio”), croscarmellosa sodica, idrossipropilcellulosa, silice colloidale anidra, talco, olio di ricino idrogenato, amido pregelatinizzato, acido stearico, ferro ossido giallo (E172).
- rivestimento della compressa: ipromellosa, triacetina, talco, poli (vinil alcol) (parzialmente idrolizzato), titanio diossido (E171), glicerolo monocaprilocaprato (E422), sodio lauril solfato, rosso allura AC (E129) (vedere paragrafo 2 “Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan contiene rosso allura AC”)

Descrizione dell'aspetto di Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan 75 mg/75 mg sono gialle, ovali, biconvesse con stampato CA2 su un lato e M sull'altro lato della compressa.

Le compresse rivestite con film di Clopidogrel e Acido Acetilsalicilico Mylan 75 mg/100 mg sono rosa, ovali, biconvesse con stampato CA3 su un lato e M sull'altro lato della compressa.

Le compresse sono fornite in blister di 28 o 30 compresse o in blister a dose unitaria perforati di 28 o 30 compresse o in flaconi di plastica da 100 compresse. I flaconi contengono un essiccante. L'essiccante non deve essere ingerito.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

Produttori:

McDermott Laboratories Limited, che opera come Gerard Laboratories, che opera come Mylan Dublin, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Irlanda.

Mylan Hungary Kft, H-2900 Komárom, Mylan utca 1, Ungheria.

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Viatrix Santé
Tél : +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

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>.