

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Medicinale non più autorizzato

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopidogrel BMS 75 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di clopidogrel ( come idrogenosolfato).  
Eccipienti: ogni compressa contiene 3 mg di lattosio e 3,3 mg di olio di ricino idrogenato .

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Rosa, rotonda, biconvessa con inciso su un lato "75" e sull'altro lato "1171".

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Clopidogrel è indicato negli adulti nella prevenzione di eventi di origine aterotrombotica in:

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

Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.1.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

- Adulti ed anziani

Clopidogrel va somministrato in dose giornaliera singola di 75 mg durante o lontano dai pasti.

Nei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta:

- sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q): il trattamento con clopidogrel deve essere iniziato con una singola dose di carico di 300 mg e quindi continuato con 75 mg una volta al giorno (in associazione ad acido acetilsalicilico (ASA) 75 mg -325 mg al giorno). Dato che dosi superiori di ASA sono state correlate con un più alto rischio di sanguinamento, si consiglia che la dose di ASA non sia superiore a 100 mg. La durata ottimale del trattamento non è stata formalmente stabilita. I dati degli studi clinici sostengono l'uso fino a 12 mesi e il beneficio massimo è stato osservato a 3 mesi (vedere paragrafo 5.1).

- infarto miocardico acuto con innalzamento del tratto ST: clopidogrel deve essere somministrato in dose singola giornaliera di 75 mg iniziando con una dose di carico di 300 mg in associazione ad ASA, con o senza trombolitici. Nei pazienti di età superiore ai 75 anni clopidogrel deve essere iniziato senza dose di carico. La terapia combinata deve essere iniziata il prima possibile dal momento della comparsa dei sintomi e continuata per almeno 4 settimane. Il beneficio dell'associazione di clopidogrel con ASA oltre le quattro settimane non è stato studiato in questo contesto (vedere paragrafo 5.1).
- Farmacogenetica La ridotta capacità metabolizzante del CYP2C19 (soggetti definiti come metabolizzatori lenti) è associata a una minore risposta a clopidogrel. Il regime di dosaggio ottimale per i soggetti metabolizzatori lenti non è ancora stato stabilito (vedere paragrafo 5.2).
- Pazienti pediatrici  
La sicurezza e l'efficacia di clopidogrel nei bambini e negli adolescenti non sono ancora state stabilite
- Insufficienza renale  
L'esperienza terapeutica in pazienti con insufficienza renale è limitata (vedere paragrafo 4.4).
- Insufficienza epatica  
L'esperienza terapeutica in pazienti con moderata disfunzione epatica che possono avere una diatesi emorragica è limitata (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.3 Controindicazioni

- Impersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Insufficienza epatica grave.
- Sanguinamento patologico in atto come ad es. in presenza di ulcera peptica, o di emorragia intracranica.

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

A causa del rischio di sanguinamento e di effetti indesiderati di tipo ematologico, l'esecuzione di un esame emocromocitometrico e/o di altri esami appropriati, deve subito essere presa in considerazione ogni volta si presentino sintomi clinici che suggeriscono sanguinamento durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8). Così come per altri farmaci antiaggreganti piastrinici, clopidogrel deve essere usato con cautela nei pazienti che possono essere a rischio di aumentato sanguinamento in seguito a trauma, chirurgia o altre condizioni patologiche e nei pazienti in trattamento con ASA, eparina, inibitori della glicoproteina IIb/IIIa o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) compresi gli inibitori della COX-2. I pazienti devono essere accuratamente seguiti per individuare ogni segno di sanguinamento, compreso il sanguinamento occulto, in particolare durante le prime settimane di trattamento e/o dopo procedure cardiache invasive o interventi chirurgici. La somministrazione contemporanea di clopidogrel e anticoagulanti orali non è consigliata dato che può determinare l'aumento dell'intensità dei sanguinamenti (vedere paragrafo 4.5).

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

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

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 plasmateresi.

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

Farmacogenetica: In base a dati di letteratura, pazienti con una funzionalità del CYP2C19 geneticamente ridotta hanno una minore esposizione sistemica al metabolita attivo di clopidogrel e risposte antiaggreganti piastriniche diminuite, e generalmente mostrano un più alto tasso di eventi cardiovascolari dopo un infarto miocardico rispetto a pazienti con una funzionalità del CYP2C19 normale (vedere paragrafo 5.2).

Poiché clopidogrel è trasformato nel suo metabolita attivo in parte dal CYP2C19, ci si attende che l'uso di farmaci che inibiscono l'attività di questo enzima porti ad una riduzione dei livelli farmacologici del metabolita attivo di clopidogrel e ad una riduzione dell'efficacia clinica. L'uso concomitante di farmaci che inibiscono il CYP2C19 deve essere scoraggiato (vedere paragrafo 4.5 per un elenco degli inibitori del CYP2C19; vedere anche paragrafo 5.2). Sebbene la dimostrazione dell'inibizione del CYP2C19 vari all'interno della classe degli Inibitori della Pompa Protonica, gli studi clinici suggeriscono una possibile interazione fra clopidogrel e tutti i membri di questa classe. Di conseguenza, l'uso concomitante di Inibitori della Pompa Protonica deve essere evitato se non assolutamente necessario. Non c'è dimostrazione che altri farmaci che riducono l'acidità gastrica quali gli antiH2 o gli antiacidi interferiscano con l'attività antiaggregante piastrinica di clopidogrel.

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

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

Clopidogrel BMS contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, con deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere il medicinale.

Questo medicinale contiene olio di ricino idrogenato che può causare disturbi di stomaco e diarrea.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

*Anticoagulanti orali:* la somministrazione contemporanea di clopidogrel e anticoagulanti orali non è consigliata dato che può determinare l'aumento dell'intensità dei sanguinamenti (vedere paragrafo 4.4).

*Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa:* clopidogrel deve essere usato con cautela nei pazienti che possono essere a rischio di aumentato sanguinamento in seguito a trauma, chirurgia o altre condizioni patologiche e che ricevono in concomitanza inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (vedere paragrafo 4.4).

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

*Eparina:* in uno studio clinico condotto su soggetti sani, in seguito a somministrazione di clopidogrel non si è resa necessaria nessuna modifica della dose di eparina nè 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 eparina è possibile un'interazione farmacodinamica, con un aumento del rischio di sanguinamento. Quindi l'uso concomitante deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 4.4).

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

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

*Altre terapie concomitanti:*

Poiché clopidogrel è trasformato nel suo metabolita attivo in parte dal CYP2C19, ci si attende che l'uso di farmaci che inibiscono l'attività di questo enzima porti ad una riduzione dei livelli farmacologici del metabolita attivo di clopidogrel e ad una riduzione dell'efficacia clinica. L'uso concomitante di farmaci che inibiscono il CYP2C19 deve essere scoraggiato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Farmaci che inibiscono il CYP2C19 includono omeprazolo ed esomeprazolo, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemide, voriconazolo, fluconazolo, ticlopidina, ciprofloxacina, cimetidina, carbamazepina, oxycarbazepina e cloramfenicolo.

*Inibitori della Pompa Protonica*

Sebbene la dimostrazione dell'inibizione del CYP2C19 vari all'interno della classe degli Inibitori della Pompa Protonica, gli studi clinici suggeriscono una possibile interazione fra clopidogrel e tutti i membri di questa classe. Di conseguenza, l'uso concomitante di Inibitori della Pompa Protonica deve essere evitato se non assolutamente necessario. Non c'è dimostrazione che altri farmaci che riducono l'acidità gastrica quali gli antiH2 o gli antiacidi interferiscano con l'attività antiaggregante piastrinica di clopidogrel.

Parecchi altri studi clinici sono stati condotti con clopidogrel ed altre terapie concomitanti per studiare potenziali interazioni di tipo farmacodinamico e farmacocinetico.

Non si sono osservate interazioni farmacodinamiche di rilievo quando clopidogrel veniva somministrato con atenololo o nifedipina da soli o in associazione. Inoltre, l'attività farmacodinamica di clopidogrel non era influenzata in modo significativo dalla somministrazione contemporanea di fenobarbital, cimetidina 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 provenienti da studi su microsomi epatici umani hanno evidenziato che il metabolita carbossilico acido di clopidogrel potrebbe inibire l'attività del Citocromo P<sub>450</sub> 2C9. Ciò potrebbe potenzialmente portare ad un aumento dei livelli plasmatici di farmaci quali la fenitoina, la tolbutamide e i FANS, che sono metabolizzati dal Citocromo P<sub>450</sub> 2C9. I dati dello studio CAPRIE indicano che fenitoina e tolbutamide possono essere somministrati contemporaneamente a clopidogrel con sicurezza.

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

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

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

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

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

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

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

#### 4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di clopidogrel è stata valutata in più di 42.000 pazienti che hanno partecipato agli studi clinici, di cui oltre 9.000 trattati per 1 anno o più. Le reazioni avverse clinicamente rilevanti osservate negli studi CAPRIE, CURE, CLARITY e COMMIT sono discusse di seguito. Nello studio CAPRIE clopidogrel, alla dose di 75 mg/die, è risultato, nel complesso, comparabile a ASA 325 mg/die indipendentemente dall'età, sesso e razza dei pazienti.

In aggiunta all'esperienza degli studi clinici, sono state segnalate spontaneamente reazioni avverse.

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

Nello studio CAPRIE tanto nei pazienti trattati con clopidogrel che in quelli trattati con ASA, l'incidenza complessiva di ogni tipo di sanguinamento è stata del 9,3%. L'incidenza dei casi gravi è stata 1,4% per clopidogrel e 1,6% per ASA.

Nello studio CURE, l'incidenza di sanguinamenti maggiori per clopidogrel + ASA è risultata correlata al dosaggio di ASA (<100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%) così come quella per placebo + ASA (<100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; >200 mg: 4,0%). Il rischio di sanguinamento (con rischio per la vita, maggiore, minore o di altro tipo) diminuiva durante lo svolgimento dello studio: 0-1 mese (clopidogrel: 9,6%; placebo: 6,6%), 1-3 mesi (clopidogrel: 4,5%; placebo: 2,3%), 3-6 mesi (clopidogrel: 3,8%; placebo: 1,6%), 6-9 mesi (clopidogrel: 3,2%; placebo: 1,5%), 9-12 mesi (clopidogrel: 1,9%; placebo: 1,0%).

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 per più di 5 giorni prima dell'intervento (4,4% clopidogrel + ASA vs. 5,3% placebo + ASA). 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 placebo + ASA.

Nello studio CLARITY, si è verificato un aumento complessivo di sanguinamenti nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA (17,4%) rispetto al gruppo placebo + ASA (12,9%). L'incidenza di sanguinamenti maggiori è risultata simile nei gruppi (1,3% verso 1,1% per il gruppo clopidogrel + ASA ed il gruppo placebo + ASA, rispettivamente). 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 (0,6% verso 0,5% rispettivamente nei gruppi clopidogrel + ASA e placebo + ASA).

Reazioni avverse osservate negli studi clinici o che sono state segnalate spontaneamente sono riportate nella tabella sottostante. La loro frequenza è definita utilizzando le seguenti convenzioni: comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		<b>Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia</b>	<b>Neutropenia, inclusa neutropenia grave</b>	<b>Porpora trombotica trombocitopenica (PTT) (vedere paragrafo 4.4), anemia aplastica, pancitopenia, agranulocitosi, trombocitopenia grave, granulocitopenia, anemia</b>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>				<b>Malattia da siero, reazioni anafilattoidi</b>
<b>Disturbi psichiatrici</b>				<b>Allucinazioni, confusione</b>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		<b>Sanguinamento intracranico (sono stati segnalati alcuni casi ad esito fatale), cefalea, parestesia, capogiro</b>		<b>Alterazioni del gusto</b>
<b>Patologie dell'occhio</b>		<b>Sanguinamento intraoculare (congiuntivale, oculare, retinico)</b>		
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			<b>Vertigine</b>	
<b>Patologie vascolari</b>	<b>Ematoma</b>			<b>Emorragia grave, emorragia da ferita chirurgica, vasculite, ipotensione</b>
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	<b>Epistassi</b>			<b>Sanguinamento del tratto respiratorio (emottisi, emorragia polmonare), broncospasmo, polmonite interstiziale.</b>

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
<b>Patologie gastrointestinali</b>	<b>Emorragia gastrointestinale, diarrea, dolore addominale, dispepsia</b>	<b>Ulcera gastrica e ulcera duodenale, gastrite, vomito, nausea, costipazione, flatulenza</b>	<b>Emorragia retroperitoneale</b>	<b>Emorragia gastrointestinale e retroperitoneale ad esito fatale, pancreatite, colite (compresa colite ulcerosa o linfocitica), stomatite</b>
<b>Patologie epatobiliari</b>				<b>Insufficienza epatica acuta, epatite, test di funzionalità epatica anormale</b>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	<b>Contusioni</b>	<b>Rash, prurito, sanguinamento cutaneo (porpora)</b>		<b>Dermatite bollosa (necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens Johnson, eritema multiforme), angioedema, rash eritematoso, orticaria, eczema, lichen planus.</b>
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>				<b>Sanguinamento muscoloscheletrico (emartro), artrite, artralgia, mialgia</b>
<b>Patologie renali e urinarie</b>		<b>Ematuria</b>		<b>Glomerulonefrite, aumento della creatininemia.</b>
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	<b>Sanguinamento in sede di iniezione</b>			<b>Febbre</b>
<b>Esami diagnostici</b>		<b>Aumento del tempo di sanguinamento, diminuzione dei neutrofili, diminuzione delle piastrine</b>		

#### 4.9 Sovradosaggio

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

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

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina, Codice ATC: B01AC/04.

Clopidogrel è un profarmaco, uno dei suoi metaboliti è un inibitore dell'aggregazione piastrinica. Clopidogrel deve essere metabolizzato dagli enzimi del CYP450 per produrre il metabolita attivo che inibisce l'aggregazione piastrinica.

Il metabolita attivo di clopidogrel inibisce selettivamente il legame dell'adenosina-difosfato (ADP) al suo recettore piastrinico P2Y<sub>12</sub>, e di conseguenza inibisce l'attivazione del complesso glicoproteico GPIIb-IIIa mediata dall'ADP, e pertanto l'aggregazione piastrinica risulta inibita.

A causa del legame irreversibile, le piastrine esposte a clopidogrel sono influenzate per il resto della loro vita (circa 7-10 giorni) ed il recupero della funzione piastrinica normale avviene con un andamento dipendente dal ricambio piastrinico. Anche l'aggregazione piastrinica indotta da agonisti diversi dall'ADP è inibita dal blocco dell'amplificazione dell'attivazione piastrinica dovuta all'ADP rilasciato.

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

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

La sicurezza e l'efficacia di clopidogrel sono state valutate in 4 studi in doppio-cieco che hanno coinvolto più di 80.000 pazienti: lo studio CAPRIE, di confronto tra clopidogrel e ASA, e gli studi CURE, CLARITY e COMMIT di confronto tra clopidogrel e placebo, entrambi somministrati in associazione con ASA ed altre terapie standard.

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

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

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

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

(RRR = - 4,0%; IC: da - 22,5 a 11,7 [p=0,639]). Inoltre una analisi dei sottogruppi per età ha indicato che il beneficio di clopidogrel nei pazienti oltre 75 anni è stato inferiore a quello osservato nei pazienti di età ≤75 anni.

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

#### *Sindrome coronarica acuta*

Lo studio CURE è stato condotto su 12.562 pazienti con sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q), che avevano presentato l'inizio del loro più recente episodio di dolore toracico o sintomi coerenti con ischemia nelle 24 ore precedenti. I pazienti dovevano presentare o modificazioni ECG compatibili con nuova ischemia o elevazione degli enzimi cardiaci o della troponina I o T almeno 2 volte il limite superiore della norma. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con clopidogrel (dose di carico 300 mg seguita da 75 mg/die, N=6259) o con placebo (N=6303), entrambi somministrati in associazione con ASA (75-325 mg una volta al giorno) e altre terapie standard. I pazienti sono stati trattati fino ad un anno. Nello studio CURE, 823 pazienti (6,6%) hanno ricevuto una terapia concomitante di antagonisti dei recettori GPIIb/IIIa. Eparina è stata somministrata in più del 90% dei pazienti e la relativa percentuale di sanguinamento tra clopidogrel e placebo non è stata significativamente influenzata dalla terapia concomitante con eparina.

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

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

Il numero di pazienti che ha manifestato l'endpoint co-primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus o ischemia refrattaria) è stato di 1.035 (16,5%) nel gruppo trattato con clopidogrel e di 1.187 (18,8%) nel gruppo trattato con placebo, con una riduzione del rischio relativo del 14% (IC 95% da 6% a 21%, p=0,0005) per il gruppo trattato con clopidogrel. Questo beneficio è stato principalmente determinato da una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza dell'infarto miocardico [287 (4,6%) nel gruppo trattato con clopidogrel e 363 (5,8%) nel gruppo trattato con placebo]. Non si è osservato nessun effetto sulla percentuale di riospedalizzazione per angina instabile.

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

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

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

Lo studio CLARITY ha arruolato 3.491 pazienti che si presentavano entro 12 ore dall'esordio di un IM con innalzamento del tratto ST ed erano candidati alla terapia trombolitica. I pazienti hanno ricevuto clopidogrel (dose di carico di 300 mg, seguita da 75 mg/die, n=1752) oppure placebo (n=1739), entrambi in associazione con ASA (dose di carico da 150 a 325 mg, seguita da 75-162 mg/die), un farmaco fibrinolitico e, laddove necessario, eparina. I pazienti sono stati osservati per 30 giorni. L'endpoint primario era rappresentato dalla comparsa di uno dei seguenti eventi: occlusione dell'arteria correlata all'infarto, riscontrabile all'angiografia pre-dimissione, oppure la morte, oppure una recidiva di IM prima della coronarografia. Per i pazienti che non sono stati sottoposti a coronarografia, l'endpoint primario era rappresentato da morte o recidiva di IM entro il giorno 8 oppure entro la dimissione dall'ospedale. La popolazione dei pazienti includeva il 19,7% di donne e il 29,2% di pazienti di età  $\geq 65$  anni. Globalmente il 99,7% dei pazienti hanno ricevuto fibrinolitici (fibrino specifici : 68,7%, non fibrino specifici: 31,1%), l'89,5% eparina, il 78,7% beta bloccanti, il 54,7% ACE inibitori e il 63% statine.

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

Lo studio COMMIT con disegno fattoriale 2x2 ha arruolato 45.852 pazienti che si presentavano entro le 24 ore dall'inizio dei sintomi di sospetto IM, con il supporto di anomalie all'ECG (ad es. innalzamento del tratto ST, abbassamento del tratto ST oppure blocco di branca sinistro). I pazienti hanno ricevuto clopidogrel (75 mg/die, n=22,961) oppure placebo (n=22,891), in associazione con ASA (162 mg/die), per 28 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale. Gli endpoints co-primari erano morte da qualsiasi causa e la prima comparsa di re-infarto, ictus o morte. La popolazione ha incluso il 27,8% di donne, il 58,4% di pazienti di età  $\geq 60$  anni (26%  $\geq 70$  anni) e il 54,5% di pazienti ha ricevuto fibrinolitici.

Clopidogrel ha ridotto in modo significativo del 7% ( $p = 0,029$ ) il rischio relativo di morte da qualsiasi causa, e del 9% ( $p = 0,002$ ) il rischio relativo della combinazione di re-infarto, ictus o morte, con una riduzione assoluta dello 0,5% e dello 0,9%, rispettivamente. Tale beneficio è stato coerente per età, sesso e utilizzo o meno di fibrinolitici ed è stato osservato già nelle prime 24 ore.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### *Assorbimento*

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

### *Distribuzione*

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

### *Metabolismo*

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

#### Eliminazione

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

#### Farmacogenetica

Diversi enzimi polimorfi del CYP450 attivano clopidogrel. 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 ridotto. Gli alleli CYP2C19\*2 e CYP2C19\*3 costituiscono l'85% degli alleli a ridotta funzionalità nei caucasici e il 99% negli asiatici. Altri alleli associati ad un metabolismo ridotto includono CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 e \*8, ma questi sono meno frequenti nella popolazione generale. Le frequenze pubblicate per i fenotipi e genotipi comuni del CYP2C19 sono elencati nella tabella sottostante.

#### Frequenza dei fenotipi e genotipi CYP2C19

	Frequenza (%)		
	Caucasici (n=1356)	Neri (n=966)	Cinesi (n=573)
Metabolismo elevato CYP2C19*1/*1	74	66	38
Metabolismo intermedio CYP2C19*1/*2 o *1/*3	26	29	50
Metabolismo ridotto CYP2C19*2/*2 o *2/*3 o *3/*3	2	4	14

Ad oggi, l'impatto del genotipo del CYP2C19 sulla farmacocinetica del metabolita attivo di clopidogrel è stato valutato in 227 soggetti da 7 studi. La ridotta attività metabolizzante del CYP2C19 nei soggetti con metabolismo ridotto o intermedio ha diminuito la  $C_{\max}$  e l'AUC del metabolita attivo del 30-50% dopo una dose di carico di 300 o 600 mg e dosi di mantenimento di 75 mg. Una minor esposizione al metabolita attivo porta ad una minore inibizione piastrinica o ad una maggior reattività piastrinica residua. Ad oggi, risposte antiplastriniche diminuite a clopidogrel sono state descritte per i soggetti con metabolismo ridotto ed intermedio in 21 studi che hanno coinvolto 4520 soggetti. La differenza relativa nella risposta antiplastrinica fra i gruppi genotipici varia fra gli studi, secondo il metodo usato per valutare la risposta, ma è generalmente maggiore del 30%.

L'associazione fra il genotipo del CYP2C19 e il risultato del trattamento con clopidogrel è stato valutato nelle analisi post hoc di 2 studi clinici (sottostudi di CLARITY [n=465] e TRITON-TIMI 38 [n=1477]) e in 5 studi di coorte (n=6489 in totale). Nel CLARITY e in uno degli studi di coorte (n=765; Trenk), i tassi di eventi cardiovascolari non variavano significativamente fra genotipi. Nel TRITON-TIMI 38 e in 3 studi di coorte (n=3516; Collet, Sibbing, Giusti), i pazienti con una condizione di metabolismo compromesso (intermedio e ridotto combinati) avevano un tasso più alto di eventi cardiovascolari (morte, infarto miocardico e ictus) o trombosi dello stent rispetto ai soggetti con metabolismo elevato. Nel quinto studio di coorte (n=2208; Simon), un tasso maggiore di eventi è stato osservato solo nei soggetti con metabolismo ridotto.

Test farmacogenetici possono identificare i genotipi associati alla variabilità dell'attività del CYP2C19.

Vi possono essere varianti genetiche di altri enzimi del CYP450 con effetti sulla capacità di formare il metabolita attivo di clopidogrel.

Popolazioni speciali

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

#### *Insufficienza renale*

Dopo dosi giornaliere ripetute di 75 mg/die di clopidogrel in soggetti con grave 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.

#### *Insufficienza epatica*

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

#### *Razza*

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

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

Nel corso di studi non-clinici condotti nel ratto e nel 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 valutato 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 marcato hanno permesso di osservare che il composto principale e i suoi metaboliti sono escreti nel latte. Conseguentemente non può essere escluso un effetto diretto (lieve tossicità) o indiretto (scarsa palatabilità).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo:*

mannitolo (E421)

macrogol 6000

cellulosa microcristallina  
olio di ricino idrogenato  
idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione

*Rivestimento:*

ipromellosa (E464)  
lattosio  
triacetina (E1518)  
titanio diossido (E171)  
ferro ossido rosso (E172)

*Agente lucidante:*

cera carnauba

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

In blister PVC/PVDC/alluminio, conservare a temperatura inferiore a 30°C.

In blister alluminio/alluminio, questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Blister PVC/PVDC/alluminio o blister alluminio/alluminio in astuccio di cartone contenenti 7, 14, 28, 30, 84, 90 e 100 compresse rivestite con film.

Blister PVC/PVDC/alluminio o blister monodose perforati di alluminio in astuccio di cartone contenenti 50x1 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Regno Unito

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/08/464/001 – Astuccio di 14 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/Al  
EU/1/08/464/002 – Astuccio di 14 compresse rivestite con film in blister alluminio/alluminio  
EU/1/08/464/003 - Astuccio di 28 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/Al  
EU/1/08/464/004 - Astuccio di 28 compresse rivestite con film in blister alluminio/alluminio  
EU/1/08/464/005 - Astuccio di 30 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/Al  
EU/1/08/464/006 - Astuccio di 30 compresse rivestite con film in blister alluminio/alluminio

EU/1/08/464/007 - Astuccio di 50x1 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/Al  
EU/1/08/464/008 - Astuccio di 50x1 compresse rivestite con film in blister alluminio/alluminio  
EU/1/08/464/009 - Astuccio di 84 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/Al  
EU/1/08/464/010 - Astuccio di 84 compresse rivestite con film in blister alluminio/alluminio  
EU/1/08/464/011 - Astuccio di 90 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/Al  
EU/1/08/464/012 - Astuccio di 90 compresse rivestite con film in blister alluminio/alluminio  
EU/1/08/464/013 - Astuccio di 100 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/Al  
EU/1/08/464/014 - Astuccio di 100 compresse rivestite con film in blister alluminio/alluminio  
EU/1/08/464/018 - Astuccio di 7 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/Al  
EU/1/08/464/019 - Astuccio di 7 compresse rivestite con film in blister alluminio/alluminio

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

Data della prima autorizzazione: 16 luglio 2008

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

Medicinale non più autorizzato

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Clopidogrel BMS 300 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di clopidogrel (come idrogenosolfato).

Eccipienti: ogni compressa contiene 12 mg di lattosio e 13,2 mg di olio di ricino idrogenato

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film

Rosa, oblunga, con inciso su un lato "300" e sull'altro lato "1332".

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Clopidogrel è indicato negli adulti nella prevenzione di eventi di origine aterotrombotica in:

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

Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.1.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

- Adulti ed anziani

La compressa da 300 mg di clopidogrel è destinata all'uso come dose di carico nei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta:

- sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q): il trattamento con clopidogrel deve essere iniziato con una singola dose di carico di 300 mg e quindi continuato con 75 mg una volta al giorno (in associazione ad acido acetilsalicilico (ASA) 75 mg -325 mg al giorno). Dato che dosi superiori di ASA sono state correlate con un più alto rischio di sanguinamento, si consiglia che la dose di ASA non sia superiore a 100 mg. La durata ottimale del trattamento non è stata formalmente stabilita. I dati degli studi clinici sostengono l'uso fino a 12 mesi e il beneficio massimo è stato osservato a 3 mesi (vedere paragrafo 5.1).

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

Come dose di mantenimento, clopidogrel deve essere somministrato in dose singola giornaliera da 75 mg, durante o lontano dai pasti. Per questo dosaggio, sono disponibili compresse da 75 mg.

- **Farmacogenetica**  
La ridotta capacità metabolizzante del CYP2C19 (soggetti definiti come metabolizzatori lenti) è associata a una minore risposta a clopidogrel. Il regime di dosaggio ottimale per i soggetti metabolizzatori lenti non è ancora stato stabilito (vedere paragrafo 5.2).
- **Pazienti pediatrici**  
La sicurezza e l'efficacia di clopidogrel nei bambini e negli adolescenti non sono ancora state stabilite.
- **Insufficienza renale**  
L'esperienza terapeutica in pazienti con insufficienza renale è limitata (vedere paragrafo 4.4).
- **Insufficienza epatica**  
L'esperienza terapeutica in pazienti con moderata disfunzione epatica che possono avere una diatesi emorragica è limitata (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Insufficienza epatica grave.
- Sanguinamento patologico in atto come ad es. in presenza di ulcera peptica, o di emorragia intracranica.

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

A causa del rischio di sanguinamento e di effetti indesiderati di tipo ematologico, l'esecuzione di un esame emocromocitometrico e/o di altri esami appropriati, deve subito essere presa in considerazione ogni volta si presentino sintomi clinici che suggeriscono sanguinamento durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8). Così come per altri farmaci antiaggreganti piastrinici, clopidogrel deve essere usato con cautela nei pazienti che possono essere a rischio di aumentato sanguinamento in seguito a trauma, chirurgia o altre condizioni patologiche e nei pazienti in trattamento con ASA, eparina, inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) compresi gli inibitori della COX-2. I pazienti devono essere accuratamente seguiti per individuare ogni segno di sanguinamento, compreso il sanguinamento occulto, in particolare durante le prime settimane di trattamento e/o dopo procedure cardiache invasive o interventi chirurgici. La somministrazione contemporanea di clopidogrel e anticoagulanti orali non è consigliata dato che può determinare l'aumento dell'intensità dei sanguinamenti (vedere paragrafo 4.5).

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

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

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.

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

Farmacogenetica: In base a dati di letteratura, pazienti con una funzionalità del CYP2C19 geneticamente ridotta hanno una minore esposizione sistemica al metabolita attivo di clopidogrel e risposte antiaggreganti piastriniche diminuite, e generalmente mostrano un più alto tasso di eventi cardiovascolari dopo un infarto miocardico rispetto a pazienti con una funzionalità del CYP2C19 normale (vedere paragrafo 5.2).

Poiché clopidogrel è trasformato nel suo metabolita attivo in parte dal CYP2C19, ci si attende che l'uso di farmaci che inibiscono l'attività di questo enzima porti ad una riduzione dei livelli farmacologici del metabolita attivo di clopidogrel e ad una riduzione dell'efficacia clinica. L'uso concomitante di farmaci che inibiscono il CYP2C19 deve essere scoraggiato (vedere paragrafo 4.5 per un elenco degli inibitori del CYP2C19; vedere anche paragrafo 5.2). Sebbene la dimostrazione dell'inibizione del CYP2C19 vari all'interno della classe degli Inibitori della Pompa Protonica, gli studi clinici suggeriscono una possibile interazione fra clopidogrel e tutti i membri di questa classe. Di conseguenza, l'uso concomitante di Inibitori della Pompa Protonica deve essere evitato se non assolutamente necessario. Non c'è dimostrazione che altri farmaci che riducono l'acidità gastrica quali gli antiH2 o gli antiacidi interferiscano con l'attività antiaggregante piastrinica di clopidogrel.

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

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

Clopidogrel BMS contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, con deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere il medicinale.

Questo medicinale contiene olio di ricino idrogenato che può causare disturbi di stomaco e diarrea.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

*Anticoagulanti orali:* la somministrazione contemporanea di clopidogrel e anticoagulanti orali non è consigliata dato che può determinare l'aumento dell'intensità dei sanguinamenti (vedere paragrafo 4.4).

*Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa:* clopidogrel deve essere usato con cautela nei pazienti che possono essere a rischio di aumentato sanguinamento in seguito a trauma, chirurgia o altre condizioni patologiche e che ricevono in concomitanza inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (vedere paragrafo 4.4).

*Acido acetilsalicilico (ASA):* ASA non modifica l'inibizione, mediata da clopidogrel, dell'aggregazione piastrinica ADP-indotta; clopidogrel però potenzia l'effetto di ASA sull'aggregazione piastrinica indotta dal collagene. Tuttavia, la somministrazione contemporanea di 500 mg di ASA due volte die per un giorno, non ha ulteriormente prolungato in modo significativo il tempo di sanguinamento indotto da clopidogrel. Tra clopidogrel e acido acetilsalicilico è possibile un'interazione

farmacodinamica, con un aumento del rischio di sanguinamento. Quindi l'uso concomitante deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia, clopidogrel e ASA sono stati somministrati insieme per periodi fino a 1 anno (vedere paragrafo 5.1).

*Eparina:* in uno studio clinico condotto su soggetti sani, in seguito a somministrazione di clopidogrel non si è resa necessaria nessuna modifica della dose di eparina né è stato alterato l'effetto 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 eparina è possibile un'interazione farmacodinamica, con un aumento del rischio di sanguinamento. Quindi l'uso concomitante deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 4.4).

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

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

#### *Altre terapie concomitanti:*

Poiché clopidogrel è trasformato nel suo metabolita attivo in parte dal CYP2C19, ci si attende che l'uso di farmaci che inibiscono l'attività di questo enzima porti ad una riduzione dei livelli farmacologici del metabolita attivo di clopidogrel e ad una riduzione dell'efficacia clinica. L'uso concomitante di farmaci che inibiscono il CYP2C19 deve essere scoraggiato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Farmaci che inibiscono il CYP2C19 includono omeprazolo ed esomeprazolo, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemide, voriconazolo, fluconazolo, ticlopidina, ciprofloxacina, cimetidina, carbamazepina, oxycarbazepina e cloramfenicolo.

#### *Inibitori della Pompa Protonica*

Sebbene la dimostrazione dell'inibizione del CYP2C19 vari all'interno della classe degli Inibitori della Pompa Protonica, gli studi clinici suggeriscono una possibile interazione fra clopidogrel e tutti i membri di questa classe. Di conseguenza, l'uso concomitante di Inibitori della Pompa Protonica deve essere evitato se non assolutamente necessario. Non c'è dimostrazione che altri farmaci che riducono l'acidità gastrica quali gli antiH2 o gli antiacidi interferiscano con l'attività antiaggregante piastrinica di clopidogrel.

Parecchi altri studi clinici sono stati condotti con clopidogrel ed altre terapie concomitanti per studiare potenziali interazioni di tipo farmacodinamico e farmacocinetico.

Non si sono osservate interazioni farmacodinamiche di rilievo quando clopidogrel veniva somministrato con atenololo o nifedipina da soli o in associazione. Inoltre, l'attività farmacodinamica di clopidogrel non era influenzata in modo significativo dalla somministrazione contemporanea di fenobarbital, cimetidina 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 provenienti da studi su microsomi epatici umani hanno evidenziato che il metabolita carbossilico acido di clopidogrel potrebbe inibire l'attività del Citocromo P<sub>450</sub> 2C9. Ciò potrebbe potenzialmente portare ad un aumento dei livelli plasmatici di farmaci quali la fenitoina, la tolbutamide e i FANS, che sono metabolizzati dal Citocromo P<sub>450</sub> 2C9. I dati dello studio CAPRIE indicano che fenitoina e tolbutamide possono essere somministrati contemporaneamente a clopidogrel con sicurezza.

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

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

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

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

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

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La sicurezza di clopidogrel è stata valutata in più di 42.000 pazienti che hanno partecipato agli studi clinici, di cui oltre 9.000 trattati per 1 anno o più. Le reazioni avverse clinicamente rilevanti osservate negli studi CAPRIE, CURE, CLARITY e COMMIT sono discusse di seguito. Nello studio CAPRIE clopidogrel, alla dose di 75 mg/die, è risultato, nel complesso, comparabile a ASA 325 mg/die indipendentemente dall'età, sesso e razza dei pazienti.

In aggiunta all'esperienza degli studi clinici, sono state segnalate spontaneamente reazioni avverse.

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

Nello studio CAPRIE tanto nei pazienti trattati con clopidogrel che in quelli trattati con ASA, l'incidenza complessiva di ogni tipo di sanguinamento è stata del 9,3%. L'incidenza dei casi gravi è stata 1,4% per clopidogrel e 1,6% per ASA.

Nello studio CURE l'incidenza di sanguinamenti maggiori per clopidogrel + ASA è risultata correlata al dosaggio di ASA (<100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%) così come quella per placebo + ASA (<100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; >200 mg: 4,0%).

Il rischio di sanguinamento (con rischio per la vita, maggiore, minore o di altro tipo) diminuiva durante lo svolgimento dello studio: 0-1 mese (clopidogrel: 9,6%; placebo: 6,6%), 1-3 mesi (clopidogrel: 4,5%; placebo: 2,3%), 3-6 mesi (clopidogrel: 3,8%; placebo: 1,6%), 6-9 mesi (clopidogrel: 3,2%; placebo: 1,5%), 9-12 mesi (clopidogrel: 1,9%; placebo: 1,0%).

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 per più di 5 giorni prima dell'intervento (4,4% clopidogrel + ASA vs. 5,3% placebo + ASA). 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 placebo + ASA.

Nello studio CLARITY, si è verificato un aumento complessivo di sanguinamenti nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA (17,4%) rispetto al gruppo placebo + ASA (12,9%). L'incidenza di

sanguinamenti maggiori è risultata simile nei gruppi (1,3% verso 1,1% per il gruppo clopidogrel + ASA ed il gruppo placebo + ASA, rispettivamente). 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 (0,6% verso 0,5% rispettivamente nei gruppi clopidogrel + ASA e placebo + ASA).

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

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		<b>Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia</b>	<b>Neutropenia, inclusa neutropenia grave</b>	<b>Porpora trombotica trombocitopenica (PTT) (vedere paragrafo 4.4), anemia aplastica, pancitopenia, agranulocitosi, trombocitopenia grave, granulocitopenia, anemia</b>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>				<b>Malattia da siero, reazioni anafilattoidi</b>
<b>Disturbi psichiatrici</b>				<b>Allucinazioni, confusione</b>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		<b>Sanguinamento intracranico (sono stati segnalati alcuni casi ad esito fatale), cefalea, parestesia, capogiro</b>		<b>Alterazioni del gusto</b>
<b>Patologie dell'occhio</b>		<b>Sanguinamento intraoculare (congiuntivale, oculare, retinico)</b>		
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			<b>Vertigine</b>	
<b>Patologie vascolari</b>	<b>Ematoma</b>			<b>Emorragia grave, emorragia da ferita chirurgica, vasculite, ipotensione</b>
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	<b>Epistassi</b>			<b>Sanguinamento del tratto respiratorio (emottisi, emorragia polmonare), broncospasmo, polmonite interstiziale.</b>

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
<b>Patologie gastrointestinali</b>	<b>Emorragia gastrointestinale, diarrea, dolore addominale, dispepsia</b>	<b>Ulcera gastrica e ulcera duodenale, gastrite, vomito, nausea, costipazione, flatulenza</b>	<b>Emorragia retroperitoneale</b>	<b>Emorragia gastrointestinale e retroperitoneale ad esito fatale, pancreatite, colite (compresa colite ulcerosa o linfocitica), stomatite</b>
<b>Patologie epatobiliari</b>				<b>Insufficienza epatica acuta, epatite, test di funzionalità epatica anormale</b>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	<b>Contusioni</b>	<b>Rash, prurito, sanguinamento cutaneo (porpora)</b>		<b>Dermatite bollosa (necrosi epidermica tossica, sindrome di Stevens Johnson, eritema multiforme), angioedema, rash eritematoso, orticaria, eczema, lichen planus.</b>
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>				<b>Sanguinamento muscoloscheletrico (emartro), artrite, artralgia, mialgia</b>
<b>Patologie renali e urinarie</b>		<b>Ematuria</b>		<b>Glomerulonefrite, aumento della creatinemia.</b>
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	<b>Sanguinamento in sede di iniezione</b>			<b>Febbre</b>
<b>Esami diagnostici</b>		<b>Aumento del tempo di sanguinamento, diminuzione dei neutrofili, diminuzione delle piastrine</b>		

#### 4.9 Sovradosaggio

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

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

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina, Codice ATC: B01AC/04. Clopidogrel è un profarmaco, uno dei suoi metaboliti è un inibitore dell'aggregazione piastrinica. Clopidogrel deve essere metabolizzato dagli enzimi del CYP450 per produrre il metabolita attivo che inibisce l'aggregazione piastrinica.

Il metabolita attivo di clopidogrel inibisce selettivamente il legame dell'adenosina-difosfato (ADP) al suo recettore piastrinico P2Y<sub>12</sub>, e di conseguenza inibisce l'attivazione del complesso glicoproteico GPIIb-IIIa mediata dall'ADP, 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 farmaci, non tutti i pazienti avranno una inibizione piastrinica adeguata.

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

La sicurezza e l'efficacia di clopidogrel sono state valutate in 4 studi in doppio-cieco che hanno coinvolto più di 80.000 pazienti: lo studio CAPRIE, di confronto tra clopidogrel e ASA, e gli studi CURE, CLARITY e COMMIT di confronto tra clopidogrel e placebo, entrambi somministrati in associazione con ASA ed altre terapie standard.

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

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

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

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

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

#### *Sindrome coronarica acuta*

Lo studio CURE è stato condotto su 12.562 pazienti con sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q), che avevano presentato l'inizio del loro più recente episodio di dolore toracico o sintomi coerenti con ischemia nelle 24 ore precedenti. I pazienti dovevano presentare o modificazioni ECG compatibili con nuova ischemia o elevazione degli enzimi cardiaci o della troponina I o T almeno 2 volte il limite superiore della norma. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con clopidogrel (dose di carico 300 mg seguita da 75 mg/die, N=6259) o con placebo (N=6303), entrambi somministrati in associazione con ASA (75-325 mg una volta al giorno) e altre terapie standard. I pazienti sono stati trattati fino ad un anno. Nello studio CURE, 823 pazienti (6,6%) hanno ricevuto una terapia concomitante di antagonisti dei recettori GPIIb/IIIa. Eparina è stata somministrata in più del 90% dei pazienti e la relativa percentuale di sanguinamento tra clopidogrel e placebo non è stata significativamente influenzata dalla terapia concomitante con eparina.

Il numero di pazienti che ha manifestato l'endpoint primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, o ictus) è stato di 582 (9,3%) nel gruppo trattato con clopidogrel e di 719 (11,4%) nel gruppo trattato con placebo, con una riduzione del rischio relativo del 20% (IC 95% da 10% a 28%;  $p=0,0009$ ) per il gruppo clopidogrel (17% di riduzione del rischio relativo quando i pazienti sono stati trattati in modo conservativo, 29% quando sono stati sottoposti a angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA) con o senza stent e 10% quando sono stati sottoposti a innesto di bypass aortocoronarico (CABG). Sono stati prevenuti nuovi eventi cardiovascolari (endpoint primario) con una riduzione del rischio relativo del 22% (IC: da 8,6 a 33,4), 32% (IC: da 12,8 a 46,4), 4% (IC: da -26,9 a 26,7), 6% (IC: da -33,5 a 34,3) e 14% (IC: da -31,6 a 44,2), durante gli intervalli dello studio 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 e 9-12 mesi, rispettivamente. Pertanto, oltre a 3 mesi di trattamento, il beneficio osservato nel gruppo clopidogrel + ASA non era ulteriormente aumentato mentre il rischio di emorragia persisteva (vedere paragrafo 4.4).

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

Il numero di pazienti che ha manifestato l'endpoint co-primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus o ischemia refrattaria) è stato di 1.035 (16,5%) nel gruppo trattato con clopidogrel e di 1.187 (18,8%) nel gruppo trattato con placebo, con una riduzione del rischio relativo del 14% (IC 95% da 6% a 21%,  $p=0,0005$ ) per il gruppo trattato con clopidogrel. Questo beneficio è stato principalmente determinato da una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza dell'infarto miocardico [287 (4,6%) nel gruppo trattato con clopidogrel e 363 (5,8%) nel gruppo trattato con placebo]. Non si è osservato nessun effetto sulla percentuale di riospedalizzazione per angina instabile.

I risultati ottenuti nelle popolazioni con caratteristiche differenti (per es. angina instabile o infarto miocardico senza onde Q, livelli di rischio basso o alto, diabete, necessità di rivascolarizzazione, età, sesso, ecc.) si sono rivelati coerenti con i risultati dell'analisi primaria. In particolare, in un'analisi a posteriori in 2.172 pazienti (17% della popolazione totale dello studio CURE) che erano stati

sottoposti a posizionamento di stent (Stent-CURE), i dati hanno mostrato una significativa RRR del 26,2% a favore di clopidogrel rispetto a placebo per l'endpoint co-primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus) ed una significativa RRR del 23,9% per il secondo endpoint co-primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus o ischemia refrattaria). Inoltre, il profilo di sicurezza di clopidogrel in questo sottogruppo di pazienti non ha evidenziato particolari problemi. Pertanto, i risultati ottenuti da questo sottogruppo sono in linea con i risultati complessivi dello studio.

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

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

Lo studio CLARITY ha arruolato 3.491 pazienti che si presentavano entro 12 ore dall'esordio di un IM con innalzamento del tratto ST ed erano candidati alla terapia trombolitica. I pazienti hanno ricevuto clopidogrel (dose di carico di 300 mg, seguita da 75 mg/die, n=1752) oppure placebo (n=1739), entrambi in associazione con ASA (dose di carico da 150 a 325 mg, seguita da 75-162 mg/die), un farmaco fibrinolitico e, laddove necessario, eparina. I pazienti sono stati osservati per 30 giorni. L'endpoint primario era rappresentato dalla comparsa di uno dei seguenti eventi: occlusione dell'arteria correlata all'infarto, riscontrabile all'angiografia pre-dimissione, oppure la morte, oppure una recidiva di IM prima della coronarografia. Per i pazienti che non sono stati sottoposti a coronarografia, l'endpoint primario era rappresentato da morte o recidiva di IM entro il giorno 8 oppure entro la dimissione dall'ospedale. La popolazione dei pazienti includeva il 19,7% di donne e il 29,2% di pazienti di età  $\geq 65$  anni. Globalmente il 99,7% dei pazienti hanno ricevuto fibrinolitici (fibrino specifici : 68,7%, non fibrino specifici: 31,1%), l'89,5% eparina, il 78,7% beta bloccanti, il 54,7% ACE inibitori e il 63% statine.

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

Lo studio COMMIT con disegno fattoriale 2x2 ha arruolato 45.852 pazienti che si presentavano entro le 24 ore dall'inizio dei sintomi di sospetto IM, con il supporto di anomalie all'ECG (ad es. innalzamento del tratto ST, abbassamento del tratto ST oppure blocco di branca sinistro). I pazienti hanno ricevuto clopidogrel (75 mg/die, n=22,961) oppure placebo (n=22,891), in associazione con ASA (162 mg/die), per 28 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale. Gli endpoints co-primari erano morte da qualsiasi causa e la prima comparsa di re-infarto, ictus o morte. La popolazione ha incluso il 27,8% di donne, il 58,4% di pazienti di età  $\geq 60$  anni (26%  $\geq 70$  anni) e il 54,5% di pazienti ha ricevuto fibrinolitici.

Clopidogrel ha ridotto in modo significativo del 7% ( $p = 0,029$ ) il rischio relativo di morte da qualsiasi causa, e del 9% ( $p = 0,002$ ) il rischio relativo della combinazione di re-infarto, ictus o morte, con una riduzione assoluta dello 0,5% e dello 0,9%, rispettivamente. Tale beneficio è stato coerente per età, sesso e utilizzo o meno di fibrinolitici ed è stato osservato già nelle prime 24 ore.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### *Assorbimento*

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

### Distribuzione

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

### Metabolismo

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

### Eliminazione

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

### Farmacogenetica

Diversi enzimi polimorfi del CYP450 attivano clopidogrel. 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 CYP2C19. L'allele CYP2C19\*1 è responsabile di un metabolismo pienamente funzionante mentre gli alleli CYP2C19\*2 e CYP2C19\*3 corrispondono ad un metabolismo ridotto. Gli alleli CYP2C19\*2 e CYP2C19\*3 costituiscono l'85% degli alleli a ridotta funzionalità nei caucasici e il 99% negli asiatici. Altri alleli associati ad un metabolismo ridotto includono CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 e \*8, ma questi sono meno frequenti nella popolazione generale. Le frequenze pubblicate per i fenotipi e genotipi comuni del CYP2C19 sono elencati nella tabella sottostante.

Frequenza dei fenotipi e genotipi CYP2C19

	Frequenza (%)		
	Caucasici (n=1356)	Neri (n=966)	Cinesi (n=573)
Metabolismo elevato CYP2C19*1/*1	74	66	38
Metabolismo intermedio CYP2C19*1/*2 o *1/*3	26	29	50
Metabolismo ridotto CYP2C19*2/*2 o *2/*3 o *3/*3	2	4	14

Ad oggi, l'impatto del genotipo del CYP2C19 sulla farmacocinetica del metabolita attivo di clopidogrel è stato valutato in 227 soggetti da 7 studi. La ridotta attività metabolizzante del CYP2C19 nei soggetti con metabolismo ridotto o intermedio ha diminuito la C<sub>max</sub> e l'AUC del metabolita attivo del 30-50% dopo una dose di carico di 300 o 600 mg e dosi di mantenimento di 75 mg. Una minor esposizione al metabolita attivo porta ad una minore inibizione piastrinica o ad una maggior reattività piastrinica residua. Ad oggi, risposte antiplastriniche diminuite a clopidogrel sono state descritte per i soggetti con metabolismo ridotto ed intermedio in 21 studi che hanno coinvolto 4520 soggetti. La differenza relativa nella risposta antiplastrinica fra i gruppi genotipici varia fra gli studi, secondo il metodo usato per valutare la risposta, ma è generalmente maggiore del 30%.

L'associazione fra il genotipo del CYP2C19 e il risultato del trattamento con clopidogrel è stato valutato nelle analisi post hoc di 2 studi clinici (sottostudi di CLARITY [n=465] e TRITON-TIMI 38 [n=1477]) e in 5 studi di coorte (n=6489 in totale). Nel CLARITY e in uno degli studi di coorte (n=765; Trenk), i tassi di eventi cardiovascolari non variavano significativamente fra genotipi. Nel TRITON-TIMI 38 e in 3 studi di coorte (n=3516; Collet, Sibbing, Giusti), i pazienti con una

condizione di metabolismo compromesso (intermedio e ridotto combinati) avevano un tasso più alto di eventi cardiovascolari (morte, infarto miocardico e ictus) o trombosi dello stent rispetto ai soggetti con metabolismo elevato. Nel quinto studio di coorte (n=2208; Simon), un tasso maggiore di eventi è stato osservato solo nei soggetti con metabolismo ridotto.

Test farmacogenetici possono identificare i genotipi associati alla variabilità dell'attività del CYP2C19.

Vi possono essere varianti genetiche di altri enzimi del CYP450 con effetti sulla capacità di formare il metabolita attivo di clopidogrel.

Popolazioni speciali

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

#### *Insufficienza renale*

Dopo dosi giornaliere ripetute di 75 mg/die di clopidogrel in soggetti con grave 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.

#### *Insufficienza epatica*

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

#### *Razza*

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

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

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

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

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

Clopidogrel valutato 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 marcato hanno permesso di osservare che il composto principale e i suoi metaboliti sono escreti nel latte. Conseguentemente non può essere escluso un effetto diretto (lieve tossicità) o indiretto (scarsa palatabilità).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

### *Nucleo:*

mannitolo (E421)  
macrogol 6000  
cellulosa microcristallina  
olio di ricino idrogenato  
idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione

### *Rivestimento:*

ipromellosa (E464)  
lattosio  
triacetina (E1518)  
titanio diossido (E171)  
ferro ossido rosso (E172)

### *Agente lucidante:*

cera carnauba

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Blister monodose perforati di alluminio in astuccio di cartone contenenti 4 x 1, 30 x 1, e 100 x 1 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Regno Unito

#### **8. NUMER(O)I DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/08/464/015 - Astuccio di 4 x 1 compresse rivestite con film in blister monodose perforati di alluminio

EU/1/08/464/016 - Astuccio di 30 x 1 compresse rivestite con film in blister monodose perforati di alluminio

EU/1/08/464/017 - Astuccio di 100 x 1 compresse rivestite con film in blister monodose perforati di alluminio

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

Data della prima autorizzazione: 16 luglio 2008

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

Medicinale non più autorizzato

**ALLEGATO II**

- A. TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA  
PRODUZIONE RESPONSABILI DEL RILASCIO DEL  
LOTTO**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale non più autorizzato

**A. TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILI DEL RILASCIO DEL LOTTO**

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio del lotto

Clopidogrel BMS 75 mg compresse rivestite con film

Sanofi Winthrop Industrie  
1, Rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc cedex  
Francia

Sanofi Synthelabo Limited  
Edgefield Avenue  
Fawdon  
Newcastle upon Tyne NE3 3TT - UK  
Regno Unito

Sanofi Winthrop Industrie  
6, Boulevard de l'Europe  
F-21800 Quétigny  
Francia

Clopidogrel BMS 300 mg compresse rivestite con film

Sanofi Winthrop Industrie  
1, Rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc cedex  
Francia

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

**B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente

- **ALTRE CONDIZIONI**

*Sistema di Farmacovigilanza*

Il titolare della Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve assicurare che il sistema di Farmacovigilanza come descritto nella versione 2.0 presentata nel modulo 1.8.1 della domanda di Autorizzazione all'Immissione in Commercio, esista e sia operativo precedentemente e per tutto il tempo in cui il medicinale è sul mercato.

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

Medicinale non più autorizzato

**A. ETICHETTATURA**

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

Confezione da 7, 14, 28, 30, 50x1, 84, 90 o 100 compresse

**SCATOLA ESTERNA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Clopidogrel BMS 75 mg compresse rivestite con film  
clopidogrel

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

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

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche: olio di ricino idrogenato e lattosio.  
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

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

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

Uso orale  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore a 30°C (per blister PVC/PVDC/alluminio),  
O Nessuna condizione particolare di conservazione (per blister alluminio/alluminio)

**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**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Regno Unito

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

EU/1/08/464/001 14 compresse  
EU/1/08/464/002 14 compresse  
EU/1/08/464/003 28 compresse  
EU/1/08/464/004 28 compresse  
EU/1/08/464/005 30 compresse  
EU/1/08/464/006 30 compresse  
EU/1/08/464/007 50x1 compresse  
EU/1/08/464/008 50x1 compresse  
EU/1/08/464/009 84 compresse  
EU/1/08/464/010 84 compresse  
EU/1/08/464/011 90 compresse  
EU/1/08/464/012 90 compresse  
EU/1/08/464/013 100 compresse  
EU/1/08/464/014 100 compresse  
EU/1/08/464/018 7 compresse  
EU/1/08/464/019 7 compresse

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Clopidogrel BMS 75 mg

Medicinale non più autorizzato

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

**BLISTER / (confezione da 14, 28 e da 84 compresse)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Clopidogrel BMS 75 mg compresse rivestite con film  
clopidogrel

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

**Giorni del calendario**

Lun  
Mar  
Mer  
Gio  
Ven  
Sab  
Dom

Settimana 1

Settimana 2 (per confezioni da 14, 28, 84 compresse)

Settimana 3 (per confezioni da 28, 84 compresse)

Settimana 4 (per confezioni da 28, 84 compresse)

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

**BLISTER (confezione da 30, 50x1, 90 e da 100 compresse)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Clopidogrel BMS 75 mg compresse rivestite con film  
clopidogrel

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA ESTERNA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Clopidogrel BMS 300 mg compresse rivestite con film  
clopidogrel

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene 300 mg di clopidogrel (come idrogenosolfato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche olio di ricino idrogenato e lattosio.  
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

4 x 1 compresse rivestite con film  
30 x 1 compresse rivestite con film  
100 x 1 compresse rivestite con film

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

Uso orale  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Regno Unito

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

EU/1/08/464/015 4 x 1 compresse rivestite con film  
EU/1/08/464/016 30 x 1 compresse rivestite con film  
EU/1/08/464/017 100 x 1 compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Clopidogrel BMS 300 mg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP  
BLISTER / confezione da 4 x 1, 30 x 1 e da 100 x 1 compresse**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Clopidogrel BMS 300 mg compresse rivestite con film  
clopidogrel

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

Medicinale non più autorizzato

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### Clopidogrel BMS 75 mg compresse rivestite con film clopidogrel

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.**

- 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 per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

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

1. Che cos'è Clopidogrel BMS e a che cosa serve
2. Prima di prendere Clopidogrel BMS
3. Come prendere Clopidogrel BMS
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Clopidogrel BMS
6. Altre informazioni

#### **1. CHE COS'È CLOPIDOGREL BMS E A CHE COSA SERVE**

Clopidogrel BMS appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati antiaggreganti piastrinici. Le piastrine sono elementi del sangue di dimensioni microscopiche ancora più piccole dei globuli bianchi e dei globuli rossi, e che si aggregano assieme durante la coagulazione del sangue. Impedendo tale aggregazione, i medicinali antiaggreganti piastrinici diminuiscono la possibilità di formazione di coaguli sanguigni (un fenomeno chiamato trombosi).

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

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

- lei presenta una condizione nota come indurimento delle arterie (anche detta aterosclerosi), e
- lei ha avuto in precedenza un attacco cardiaco, un ictus o una condizione nota come arteriopatia obliterante periferica, oppure
- lei ha sofferto in precedenza di un grave tipo di dolore al petto noto come "angina instabile" o "infarto miocardico" (attacco cardiaco). Per curare questa condizione il medico può averle posizionato uno stent nell'arteria ostruita o ristretta per ristabilire il flusso del sangue. Il medico potrebbe averle prescritto anche acido acetilsalicilico (una sostanza presente in molti medicinali usata per alleviare il dolore e ridurre la febbre, come anche per prevenire la coagulazione del sangue).

#### **2. PRIMA DI PRENDERE CLOPIDOGREL BMS**

##### **Non prenda Clopidogrel BMS:**

- se è allergico (ipersensibile) a clopidogrel o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Clopidogrel BMS;
- 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 ritiene che uno di questi casi la riguardi, o se ci fossero dubbi in proposito, consulti il medico prima di usare Clopidogrel BMS.

### **Faccia particolare attenzione con Clopidogrel BMS :**

In presenza di una delle situazioni menzionate qui sotto, informi il medico prima di prendere Clopidogrel BMS:

- se ha un rischio di emorragia come:
  - una condizione medica che la pone a rischio di sanguinamento interno (come un'ulcera gastrica)
  - un disturbo del sangue che la rende soggetto a sanguinamento interno (sanguinamento all'interno di qualunque tessuto, organo o articolazione del corpo)
  - una ferita recente grave
  - un intervento chirurgico recente (compreso un intervento ai denti)
  - un intervento chirurgico (compreso un intervento ai denti) in programma nei successivi 7 giorni
- se ha avuto un coagulo in un'arteria del cervello (ictus ischemico) che si è verificato negli ultimi 7 giorni
- se sta assumendo altri medicinali (veda "Assunzione di Clopidogrel BMS con altri medicinali")
- se ha malattie del rene o del fegato

Mentre sta prendendo Clopidogrel BMS:

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

Clopidogrel BMS non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti.

### **Assunzione di Clopidogrel BMS con altri medicinali:**

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

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

L'utilizzo di anticoagulanti orali ( medicinali usati per ridurre la coagulazione sanguigna) insieme a Clopidogrel BMS non è consigliato.

Deve informare in modo preciso il medico se sta prendendo un medicinale antinfiammatorio non steroideo, generalmente usato per trattare gli stati dolorosi e/o infiammatori di muscoli o articolazioni, o se lei sta prendendo eparina o qualsiasi altro farmaco usato per ridurre la coagulazione sanguigna, o se sta prendendo un inibitore di pompa protonica (ad esempio omeprazolo) per problemi di stomaco.

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

### **Assunzione di Clopidogrel BMS con cibi e bevande**

Clopidogrel BMS può essere preso con o senza cibo.

### **Gravidanza e allattamento**

E' preferibile non usare questo medicinale durante la gravidanza e l'allattamento.

Se è incinta o crede di esserlo, prima di prendere Clopidogrel BMS informi il medico o il farmacista. Nel caso si verifichi una gravidanza mentre assume Clopidogrel BMS, consulti immediatamente il medico, poiché si raccomanda di non prendere Clopidogrel BMS durante la gravidanza.

Mentre assume Clopidogrel BMS, consulti il medico in merito all'allattamento.

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

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

E' improbabile che Clopidogrel BMS influenzi la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Clopidogrel BMS:**

Clopidogrel BMS contiene lattosio.

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

Clopidogrel BMS contiene anche olio di ricino idrogenato che può causare disturbi di stomaco o diarrea.

## **3. COME PRENDERE CLOPIDOGREL BMS**

Prenda sempre Clopidogrel BMS seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

Se lei ha avuto un grave dolore al petto (angina instabile o attacco cardiaco), il medico può darle 300 mg di Clopidogrel BMS (1 compressa da 300 mg o 4 compresse da 75 mg) una volta all'inizio del trattamento. Successivamente, la dose abituale è una compressa di 75 mg di Clopidogrel BMS al giorno, da prendere per via orale durante o lontano dai pasti, e alla stessa ora ogni giorno.

Clopidogrel BMS deve essere preso per tutto il tempo che il medico lo ritiene necessario.

### **Se prende più Clopidogrel BMS di quanto deve:**

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

### **Se dimentica di prendere Clopidogrel BMS:**

Se dimentica di prendere una dose, 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 normale dose all'orario abituale. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza delle dosi singole.

Per le confezioni da 7, 14, 28 e 84 compresse, si può verificare il giorno nel quale è stata presa l'ultima compressa di Clopidogrel BMS, controllando il calendario stampato sul blister.

### **Se interrompe il trattamento con Clopidogrel BMS:**

Non interrompa il trattamento. Prima di interromperlo contatti il medico o il farmacista.

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

#### 4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali Clopidogrel BMS può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

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

- febbre, segni di infezione o grave senso di debolezza. Questi effetti possono essere dovuti a una 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 appare sotto la pelle come puntini rossi, e/o confusione (vedere paragrafo 2 “Faccia particolare attenzione con Clopidogrel BMS”)
- gonfiore nella bocca o disturbi della pelle quali rash, prurito, bolle della pelle. Questi possono essere segni di una reazione allergica.

**Il più comune effetto indesiderato** (che compare in 1-10 pazienti su 100) **segnalato con Clopidogrel BMS è il sanguinamento.** Il sanguinamento può manifestarsi con sanguinamento nello stomaco o nell'intestino, il formarsi di lividi, ematomi (sanguinamento insolito o ecchimosi sottopelle), sangue dal naso, sangue nelle urine. In pochi casi sono stati anche segnalati sanguinamento nell'occhio, intracranico, nei polmoni e nelle articolazioni.

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

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

##### **Altri effetti indesiderati segnalati con Clopidogrel BMS sono:**

Effetti indesiderati comuni (che compaiono in 1-10 pazienti su 100): diarrea, dolore addominale indigestione o bruciori allo stomaco.

Effetti indesiderati non comuni (che compaiono in 1-10 pazienti su 1000): 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 (che compaiono in 1-10 pazienti su 10.000): vertigine.

Effetti indesiderati molto rari (che compaiono in meno di 1 paziente su 10.000): ittero; dolore addominale grave con o senza dolore alla schiena; febbre, difficoltà di respiro a volte associata a tosse; reazioni allergiche generalizzate; gonfiore nella bocca; bolle della pelle; allergia della pelle; infiammazione della parte interna della bocca (stomatite); diminuzione della pressione sanguigna; confusione; allucinazioni; dolore alle articolazioni; dolore muscolare; alterazioni del gusto.

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

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### 5. COME CONSERVARE CLOPIDOGREL BMS

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Clopidogrel BMS dopo la data di scadenza che è riportata sul confezionamento esterno e sul blister.

Faccia riferimento alle condizioni di conservazione indicate sul confezionamento esterno.

Se Clopidogrel BMS è fornito in blister PVC/PVDC/alluminio, conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Se Clopidogrel BMS è fornito in blister alluminio/alluminio, il medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usi Clopidogrel BMS se nota qualsiasi segno visibile di deterioramento.

I medicinali non devono essere gettati 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. ALTRE INFORMAZIONI

### Cosa contiene Clopidogrel BMS

Il principio attivo è clopidogrel. Ogni compressa contiene 75 mg di clopidogrel (come idrogenosolfato).

Gli eccipienti sono mannitolo (E421), olio di ricino idrogenato, cellulosa microcristallina, macrogol 6000 e idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione nel nucleo della compressa, lattosio (zucchero del latte), ipromellosa (E464), triacetina (E1518), ferro ossido rosso (E 172), titanio diossido (E 171) e cera carnauba nel rivestimento della compressa.

### Descrizione dell'aspetto di Clopidogrel BMS e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Clopidogrel BMS 75 mg sono rotonde, biconvesse, di color rosa, e con inciso su un lato il numero "75" e sull'altro lato il numero "1171". Clopidogrel BMS viene fornito in scatole di cartone contenenti 7, 14, 28, 30, 84, 90 e 100 compresse in blister PVC/PVDC/alluminio o in blister alluminio/alluminio, o 50x1 compresse in blister PVC/PVDC/alluminio o blister monodose perforati di alluminio. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore:

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge UB8 1DH, Regno Unito

Produttori :

Sanofi Winthrop Industrie

1, Rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Francia

e/o

Sanofi-Synthelabo Limited,

Edgefield Avenue, Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT, Regno Unito

e/o

Sanofi Winthrop Industrie

6, Boulevard de l'Europe, F-21800 Quétigny, Francia

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

#### Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

#### Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

#### България

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYOGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Tel.: + 359 800 12 400

#### Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYOGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Tel.: + 36 1 301 9700

#### Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: +420 221 016 111

#### Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

**Danmark**

BRISTOL-MYERS SQUIBB DENMARK  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Deutschland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & Co. KGAA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Eesti**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT  
Tel: +372 6827 400

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**France**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL  
Tél: + 33 (0)810 410 500

**Ireland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Ísland**

VISTOR HF  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

AKHΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.  
Τηλ: + 357 22 677038

**Latvija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 371 750 21 85

**Lietuva**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: +370 5 2790 762

**Nederland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV  
Tel: + 31 34 857 42 22

**Norge**

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Österreich**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**Portugal**

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA  
PORTUGUESA, S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**România**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 40 (0)21 260 10 46

**Slovenija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 386 1 236 47 00

**Slovenská republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 421 2 59298411

**Suomi/Finland**

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

Medicinale non più autorizzato

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### **Clopidogrel BMS 300 mg compresse rivestite con film** clopidogrel

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.**

- 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 per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

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

1. Che cos'è Clopidogrel BMS e a che cosa serve
2. Prima di prendere Clopidogrel BMS
3. Come prendere Clopidogrel BMS
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Clopidogrel BMS
6. Altre informazioni

#### **1. CHE COS'E' CLOPIDOGREL BMS E A CHE COSA SERVE**

Clopidogrel BMS appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati antiaggreganti piastrinici. Le piastrine sono elementi del sangue di dimensioni microscopiche ancora più piccole dei globuli bianchi e dei globuli rossi, e che si aggregano assieme durante la coagulazione del sangue. Impedendo tale aggregazione, i medicinali antiaggreganti piastrinici diminuiscono la possibilità di formazione di coaguli sanguigni (un fenomeno chiamato trombosi).

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

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

- lei presenta una condizione nota come indurimento delle arterie (anche detta aterosclerosi), e
- lei ha avuto in precedenza un attacco cardiaco, un ictus o una condizione nota come arteriopatia obliterante periferica, oppure
- lei ha sofferto in precedenza di un grave tipo di dolore al petto noto come "angina instabile" o "infarto miocardico" (attacco cardiaco). Per curare questa condizione il medico può averle posizionato uno stent nell'arteria ostruita o ristretta per ristabilire il flusso del sangue. Il medico potrebbe averle prescritto anche acido acetilsalicilico (una sostanza presente in molti medicinali usati per alleviare il dolore e ridurre la febbre, come anche per prevenire la coagulazione del sangue).

#### **2. PRIMA DI PRENDERE CLOPIDOGREL BMS**

##### **Non prenda Clopidogrel BMS:**

- se è allergico (ipersensibile) a clopidogrel o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Clopidogrel BMS
- 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 ritiene che uno di questi casi la riguardi, o se ci fossero dubbi in proposito, consulti il medico prima di usare Clopidogrel BMS.

### **Faccia particolare attenzione con Clopidogrel BMS:**

In presenza di una delle situazioni menzionate qui sotto, informi il medico prima di prendere Clopidogrel BMS:

- se ha un rischio di emorragia come:
  - una condizione medica che la pone a rischio di sanguinamento interno (come un'ulcera gastrica)
  - un disturbo del sangue che la rende soggetto a sanguinamento interno (sanguinamento all'interno di qualunque tessuto, organo o articolazione del corpo)
  - una ferita recente grave
  - un intervento chirurgico recente (compreso un intervento ai denti)
  - un intervento chirurgico (compreso un intervento ai denti) in programma nei successivi 7 giorni
- se ha avuto un coagulo in un'arteria del cervello (ictus ischemico) che si è verificato negli ultimi 7 giorni
- se sta assumendo altri medicinali (veda "Assunzione di Clopidogrel BMS con altri medicinali")
- se ha malattie del rene o del fegato

Mentre sta prendendo Clopidogrel BMS:

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

Clopidogrel BMS non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti.

### **Assunzione di Clopidogrel BMS con altri medicinali:**

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

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

L'utilizzo di anticoagulanti orali ( medicinali usati per ridurre la coagulazione sanguigna) insieme a Clopidogrel BMS non è consigliato.

Deve informare in modo preciso il medico se sta prendendo un medicinale antinfiammatorio non steroideo, generalmente usato per trattare gli stati dolorosi e/o infiammatori di muscoli o articolazioni, o se lei sta prendendo eparina, o qualsiasi altro farmaco usato per ridurre la coagulazione sanguigna, o se sta prendendo un inibitore di pompa protonica (ad esempio omeprazolo) per problemi di stomaco.

Se ha avuto un grave dolore al petto (angina instabile o attacco cardiaco), è possibile che le sia stato prescritto Clopidogrel BMS in associazione ad acido acetilsalicilico, una sostanza presente in molti farmaci usati per alleviare il dolore e per ridurre la febbre. Un uso occasionale di acido acetilsalicilico

(non più di 1.000 mg nelle 24 ore) non dovrebbe in generale causare problemi, ma un uso prolungato in altre circostanze deve essere discusso con il medico.

#### **Assunzione di Clopidogrel BMS con cibi e bevande**

Clopidogrel BMS può essere preso con o senza cibo.

#### **Gravidanza e allattamento**

E' preferibile non usare questo medicinale durante la gravidanza e l'allattamento.

Se è incinta o crede di esserlo, prima di prendere Clopidogrel BMS informi il medico o il farmacista. Nel caso si verifichi una gravidanza mentre assume Clopidogrel BMS, consulti immediatamente il medico, poiché si raccomanda di non prendere Clopidogrel BMS durante la gravidanza.

Mentre assume Clopidogrel BMS, consulti il medico in merito all'allattamento.

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

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

E' improbabile che Clopidogrel BMS influenzi la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari

#### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Clopidogrel BMS.**

Clopidogrel BMS contiene lattosio.

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

Clopidogrel BMS contiene anche olio di ricino idrogenato che può causare disturbi di stomaco o diarrea.

### **3. COME PRENDERE CLOPIDOGREL BMS**

Prenda sempre Clopidogrel BMS seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

Se lei ha avuto un grave dolore al petto (angina instabile o attacco cardiaco), il medico può darle 300 mg di Clopidogrel BMS (1 compressa da 300 mg o 4 compresse da 75 mg) una volta all'inizio del trattamento. Successivamente, la dose abituale è una compressa di 75 mg di Clopidogrel BMS al giorno, da prendere per via orale durante o lontano dai pasti, e alla stessa ora ogni giorno.

Clopidogrel BMS deve essere preso per tutto il tempo che il medico lo ritiene necessario.

#### **Se prende più Clopidogrel BMS di quanto deve:**

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

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

### **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali Clopidogrel BMS può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

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

- febbre, segni di infezione o grave senso di debolezza. Questi effetti possono essere dovuti a una 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 appare sotto la pelle come puntini rossi, e/o confusione (vedere paragrafo 2 “Faccia particolare attenzione con Clopidogrel BMS”)
- gonfiore nella bocca o disturbi della pelle quali rash, prurito, bolle della pelle. Questi possono essere segni di una reazione allergica.

**Il più comune effetto indesiderato** (che compare in 1-10 pazienti su 100) **segnalato con Clopidogrel BMS è il sanguinamento**. Il sanguinamento può manifestarsi con sanguinamento nello stomaco o nell'intestino, il formarsi di lividi, ematomi (sanguinamento insolito o ecchimosi sottopelle), sangue dal naso, sangue nelle urine. In pochi casi sono stati anche segnalati sanguinamento nell'occhio, intracranico, nei polmoni e nelle articolazioni.

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

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

#### **Altri effetti indesiderati segnalati con Clopidogrel BMS sono:**

Effetti indesiderati comuni (che compaiono in 1-10 pazienti su 100): diarrea, dolore addominale indigestione o bruciori allo stomaco.

Effetti indesiderati non comuni (che compaiono in 1-10 pazienti su 1000): 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 (che compaiono in 1-10 pazienti su 10.000): vertigine.

Effetti indesiderati molto rari (che compaiono in meno di 1 paziente su 10.000): ittero, dolore addominale grave con o senza dolore alla schiena, febbre, difficoltà di respiro a volte associata a tosse, reazioni allergiche generalizzate, gonfiore nella bocca, bolle della pelle, allergia della pelle, infiammazione della parte interna della bocca (stomatite); diminuzione della pressione sanguigna; confusione; allucinazioni; dolore alle articolazioni; dolore muscolare; alterazioni del gusto.

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

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

## **5. COME CONSERVARE CLOPIDOGREL BMS**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Clopidogrel BMS dopo la data di scadenza che è riportata sul confezionamento esterno e sul blister.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usi Clopidogrel BMS se nota qualsiasi segno visibile di deterioramento.

I medicinali non devono essere gettati 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. ALTRE INFORMAZIONI**

### **Cosa contiene Clopidogrel BMS**

Il principio attivo è clopidogrel. Ogni compressa contiene 300 mg di clopidogrel (come idrogenosolfato).

Gli eccipienti sono mannitolo (E421), olio di ricino idrogenato, cellulosa microcristallina, macrogol 6000 e idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione nel nucleo della compressa; lattosio (zucchero del latte), ipromellosa (E464), triacetina (E1518), ferro ossido rosso(E 172), titanio diossido (E 171) e cera carnauba nel rivestimento della compressa.

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

Le compresse rivestite con film di Clopidogrel BMS 300 mg sono oblunghe, di color rosa, e con inciso su un lato il numero "300" e sull'altro lato il numero "1332". Clopidogrel BMS viene fornito in scatole di cartone contenenti 4 x 1, 30 x 1 e 100 x 1 compresse in blister monodose perforati di alluminio. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore:**

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge UB8 1DH, Regno Unito

Produttore :

Sanofi Winthrop Industrie

1, Rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Francia

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

#### **Belgique/België/Belgien**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

#### **България**

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYOGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Tel.: + 359 800 12 400

#### **Magyarország**

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYOGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Tel.: + 36 1 301 9700

#### **Česká republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: +420 221 016 111

#### **Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

#### **Danmark**

BRISTOL-MYERS SQUIBB DENMARK

Tlf: + 45 45 93 05 06

#### **Nederland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV

Tel: + 31 34 857 42 22

#### **Deutschland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA

Tel: + 49 89 121 42-0

#### **Norge**

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD

Tlf: + 47 67 55 53 50

#### **Eesti**

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYOGYSZERKERESKEDELMI KFT

Tel: +372 6827 400

#### **Österreich**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH

Tel: + 43 1 60 14 30

#### **Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

#### **Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.

Tel.: + 48 22 5796666

#### **España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

#### **Portugal**

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA

PORTUGUESA, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

**France**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL  
Tél: + 33 (0)810 410 500

**Ireland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Ísland**

VISTOR HF  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.  
Τηλ: + 357 22 677038

**Latvija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 371 750 21 85

**Lietuva**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: +370 5 2790 762

**România**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 40 (0)21 260 10 46

**Slovenija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 386 1 236 47 00

**Slovenská republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 421 2 59298411

**Suomi/Finland**

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>