

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopidogrel Dura 75 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film contiene 13 mg di olio di ricino idrogenato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film rosa, rotonda e leggermente convessa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione di eventi di origine aterotrombotica

Clopidogrel è indicato nei:

- Pazienti adulti affetti da infarto miocardico (da pochi giorni fino a meno di 35), ictus ischemico (da 7 giorni fino a meno di 6 mesi) o arteriopatia obliterante periferica comprovata.
-

Per ulteriori informazioni vedere il paragrafo 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

- Adulti e persone anziane
Clopidogrel va somministrato in dose giornaliera singola di 75 mg.

Se viene omessa una dose:

- entro 12 ore dall'assunzione programmata: il paziente deve assumere immediatamente la dose e prendere la dose successiva all'orario abituale.
- se sono trascorse più di 12 ore: il paziente deve prendere la dose successiva all'orario abituale e non deve prendere una dose doppia.
- *Popolazione pediatrica*
Clopidogrel non deve essere usato nei bambini a causa di problematiche di efficacia. (vedere paragrafo 5.1)
- *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).

Modo di somministrazione

Uso orale

La compressa può essere presa durante o lontano dai pasti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 2 o 6.1.
- 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

Sanguinamenti e patologie di tipo ematologico

A causa del rischio di sanguinamento e di reazioni avverse di tipo ematologico, l'esecuzione di un esame emocromocitometrico e/o di altri esami appropriati, deve subito essere presa in considerazione ogni volta si presentino sintomi clinici 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.

Porpora trombotica trombocitopenica (PTT)

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

Emofilia acquisita

E' stata riportata emofilia acquisita dopo l'uso di clopidogrel. Nei casi di confermato prolungamento attivato tempo di tromboplastina parziale (aPTT), con o senza sanguinamento, deve essere considerata l'emofilia acquisita. I pazienti con diagnosi confermata di emofilia acquisita devono essere gestite e trattate da specialisti, e clopidogrel deve essere sospeso

Ictus ischemico recente

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

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

Reazioni crociate tra le tienopiridine

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

Insufficienza renale

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).

Insufficienza epatica

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

Eccipienti

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). Anche se la somministrazione di clopidogrel 75 mg/die non ha modificato la farmacocinetica di S-warfarin o l'International Normalised Ratio (INR) nei pazienti in trattamento a lungo termine con warfarin, la co-somministrazione di clopidogrel e warfarin aumenta il rischio di sanguinamento a causa degli effetti indipendenti sull'emostasi.

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

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

Eparina: in uno studio clinico condotto su soggetti sani, in seguito a somministrazione di clopidogrel non si è resa necessaria nessuna modifica della dose di eparina né è stato alterato l'effetto 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 medicinali che inibiscono l'attività di questo enzima porti ad una riduzione dei livelli farmacologici del metabolita attivo di clopidogrel. La rilevanza clinica di questa interazione non è certa. Per precauzione l'uso concomitante di inibitori forti o moderati del CYP2C19 deve essere scoraggiato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

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

Inibitori della Pompa Protonica (IPP)

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

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

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

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

Non c'è dimostrazione che altri medicinali che riducono l'acidità gastrica quali gli antiH2 (tranne la cimetidina che è un inibitore del CYP2C19) o gli antiacidi interferiscano con l'attività antiaggregante piastrinica di clopidogrel.

Altri medicinali:

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 state osservate interazioni farmacodinamiche di rilievo quando clopidogrel veniva somministrato con atenololo o nifedipina da soli o in associazione. Inoltre, l'attività farmacodinamica di clopidogrel non era influenzata in modo significativo dalla somministrazione contemporanea di fenobarbital, o estrogeni.

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

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

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 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di clopidogrel è stata valutata in più di 42.000 pazienti che hanno partecipato agli studi clinici, 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 simile per clopidogrel e per ASA.

Nello studio CURE, non si è verificato eccesso di sanguinamenti maggiori con clopidogrel più ASA nei 7 giorni successivi ad intervento di bypass coronarico nei pazienti che hanno interrotto la terapia per più di 5 giorni prima dell'intervento. Nei pazienti invece che sono rimasti in terapia nei 5 giorni

precedenti l'intervento di bypass, l'incidenza è stata del 9,6% per clopidogrel più ASA e del 6,3% per placebo più ASA.

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

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

Elenco gabbellare degli effetti indesiderati

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

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, non nota*
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, inclusa neutropenia grave	Porpora trombotica trombocitopenica (PTT) (vedere paragrafo 4.4), anemia aplastica, pancitopenia, agranulocitosi, trombocitopenia grave, emofilia A acquisita, granulocitopenia, anemia
Disturbi del sistema immunitario				Malattia da siero, reazioni anafilattoidi, ipersensibilità cross-reattiva al farmaco fra tienopiridine (ad esempio ticlopidina, prasugrel) (vedi paragrafo 4.4) *
Disturbi psichiatrici				Allucinazioni, confusione
Patologie del sistema nervoso		Sanguinamento intracranico (sono stati segnalati alcuni casi ad esito fatale), cefalea, parestesia, capogiro		Alterazioni del gusto
Patologie dell'occhio		Sanguinamento intraoculare (congiuntivale, oculare, retinico)		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine	

Patologie vascolari	Ematoma			Emorragia grave, emorragia da ferita chirurgica, vasculite, ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi			Sanguinamento del tratto respiratorio (emottisi, emorragia polmonare), broncospasmo, polmonite interstiziale, polmonite eosinofila
Patologie gastrointestinali	Emorragia gastrointestinale, diarrea, dolore addominale, dispepsia	Ulcera gastrica e ulcera duodenale, gastrite, vomito, nausea, costipazione, flatulenza	Emorragia retroperitoneale	Emorragia gastrointestinale e retroperitoneale ad esito fatale, pancreatite, colite (compresa colite ulcerosa o linfocitica), stomatite
Patologie epatobiliari				Insufficienza epatica acuta, epatite, test di funzionalità epatica anormale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Contusioni	Rash, prurito, sanguinamento cutaneo (porpora)		Dermatite bollosa (necrosi epidermica tossica, sindrome di Stevens Johnson, eritema multiforme), angioedema, sindrome di ipersensibilità indotta dal farmaco, eruzione cutanea da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), rash eritematoso, orticaria, eczema, lichen planus.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Sanguinamento muscoloscheletrico (emartro), artrite, artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie		Ematuria		Glomerulonefrite, aumento della creatinemia.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sanguinamento in sede di iniezione			Febbre
Esami diagnostici		Aumento del tempo di sanguinamento, diminuzione dei neutrofili, diminuzione delle piastrine		

* Le informazioni relative a clopidogrel con frequenza "non nota".

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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:

Genti antitrombotici, inibitori dell'aggregazione piastrinica esclusa l'eparina, Codice ATC: B01AC-04.

Meccanismo di azione

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

Il metabolita attivo di clopidogrel inibisce selettivamente il legame dell'adenosina-difosfato (ADP) al suo recettore piastrinico P2Y₁₂, e di conseguenza inibisce l'attivazione del complesso glicoproteico GPIIb-IIIa mediata dall'ADP, e pertanto l'aggregazione piastrinica risulta inibita.

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

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

Effetti farmacodinamici

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

Efficacia clinica e sicurezza

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 ≤ 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.

Popolazione pediatrica

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Clopidogrel è ampiamente metabolizzato dal fegato. *In vitro* e *in vivo*, clopidogrel è metabolizzato secondo due vie metaboliche principali: una mediata dalle esterasi che porta all'idrolisi nel suo derivato carbossilico acido inattivo (85% dei metaboliti circolanti), e una mediata da molteplici citocromi P450. Clopidogrel è dapprima metabolizzato al metabolita intermedio 2-oxo-clopidogrel. La successiva trasformazione del metabolita intermedio 2-oxo-clopidogrel porta alla formazione del metabolita attivo, un derivato tiolico del clopidogrel. *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.

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

Eliminazione

Nell'uomo dopo una dose orale di clopidogrel marcato con ^{14}C , circa il 50% viene escreto nelle urine e circa il 46% nelle feci entro 120 ore dalla somministrazione. Dopo una dose singola di 75 mg, clopidogrel ha una emivita di circa 6 ore. L'emivita di eliminazione del principale metabolita 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 non sono funzionanti. Gli alleli CYP2C19*2 e CYP2C19*3 costituiscono la maggior parte degli alleli a ridotta funzionalità nei metabolizzatori lenti caucasici (85%) e negli asiatici (99%). Altri alleli associati ad un metabolismo assente o ridotto sono meno frequenti e includono CYP2C19*4, *5, *6, *7 e *8. Un soggetto metabolizzatore lento possiederà due alleli non funzionanti come riportato sopra. Le frequenze pubblicate per i genotipi del CYP2C19 appartenenti a metabolizzatori lenti sono approssimativamente del 2% per i caucasici, 4% per i neri e 14% per i cinesi. Sono disponibili dei test per identificare il genotipo CYP2C19 di un paziente.

Uno studio cross-over su 40 soggetti sani, 10 soggetti per ciascuno dei 4 gruppi metabolizzatori del CYP2C19 (ultrarapido, estensivo, intermedio e lento), ha valutato la risposta farmacocinetica e antiplastrinica utilizzando clopidogrel 300 mg seguito da 75 mg/die e 600 mg seguito da 150mg/die per una durata di 5 giorni (stato stazionario) per ciascun gruppo. Non sono state rilevate differenze sostanziali nell'esposizione al metabolita attivo e nell'inibizione media dell'aggregazione piastrinica (IPA) tra i soggetti metabolizzatori ultrarapidi, estensivi ed intermedi. Nei soggetti metabolizzatori lenti, l'esposizione al metabolita attivo è diminuita del 63-71% rispetto ai metabolizzatori estensivi.

La risposta antiplastrinica in seguito a un regime posologico di 300 mg/75 mg di clopidogrel, era diminuita nei soggetti metabolizzatori lenti con IPA media (5 μ M ADP) del 24% (24 ore) e del 37% (giorno 5) rispetto all'IPA riscontrata nei metabolizzatori estensivi del 39% (24 ore) e del 58% (giorno 5) e a quella osservata nei metabolizzatori intermedi del 37% (24 ore) e del 60% (giorno 5). Quando i metabolizzatori lenti hanno ricevuto un regime posologico di 600 mg/150mg, l'esposizione al metabolita attivo è stata superiore rispetto all'esposizione riscontrata nel gruppo trattato con clopidogrel 300 mg/75mg. Inoltre, l'IPA è stata del 32% (24 ore) e del 61% (giorno 5), un valore superiore a quello osservato nel gruppo di metabolizzatori lenti trattati con un regime posologico di 300mg/75 mg ed è stata simile a quella degli altri gruppi di metabolizzatori del CYP2C19 trattati con un regime posologico di 300mg/75mg. I risultati provenienti dagli studi clinici non hanno stabilito un dosaggio appropriato per questa popolazione di pazienti.

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

L'influenza del genotipo CYP2C19 sui risultati clinici nei pazienti trattati con clopidogrel non è stata valutata in studi clinici prospettici, randomizzati e controllati. Tuttavia, esistono un certo numero di analisi retrospettive al fine di valutare questo effetto nei pazienti trattati con clopidogrel per i quali esistono risultati sul genotipo: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (N=227), TRITON-TIMI 38 (N=1477), ed un certo numero di studi di coorte pubblicati.

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

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

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

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

Popolazioni speciali

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

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:

Cellulosa microcristallina
Silice colloidale anidra
Crospovidone (tipo A)
Macrogol 6000
Olio di ricino idrogenato

Rivestimento:

Alcool polivinilico
Titanio diossido (E 171)
Ossido di ferro rosso (E 172)
Ossido di ferro giallo (E 172)
Talco
Macrogol 3000

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in OPA/Al/PVC - Al contenenti 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 e 100 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.A.S, 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, Francia

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/560/001-009

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 Settembre 2009

Data di ultimo rinnovo :

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

A. IL PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Germany

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile per il rilascio dello specifico lotto.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA ED UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza di questo prodotto in conformità con i requisiti stabiliti nella lista della **Union reference dates (EURD list)**, previsto dall'articolo 107c(7) della Direttiva 2001/83/CE e pubblicati sul portale web europeo dei medicinali

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

Piano di Gestione del Rischio (RMP)

Non applicabile.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

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

Clopidogrel Dura 75 mg compresse rivestite con film

clopidogrel

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene olio di ricino idrogenato.

Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 compresse rivestite con film

14 compresse rivestite con film

28 compresse rivestite con film

30 compresse rivestite con film

50 compresse rivestite con film

56 compresse rivestite con film

84 compresse rivestite con film

90 compresse rivestite con film

100 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan dura GmbH, Wittichstraße 6, D-64295 Darmstadt, Germany

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

EU/1/09/560/001-009

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 Dura 75 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Clopidogrel Dura 75 mg compresse rivestite con film

clopidogrel

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

Mylan dura GmbH

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Clopidogrel Dura 75 mg compresse rivestite con film clopidogrel

Medicinale Equivalente

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

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

Contenuto di questo foglio:

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

1. CHE COS'E' CLOPIDOGREL DURA E A CHE COSA SERVE

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

Clopidogrel Dura viene 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 Dura 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.

2. COSA DEVE SAPERE PRIMA DI PRENDERE CLOPIDOGREL DURA

Non prenda Clopidogrel Dura:

- se è allergico (ipersensibile) a clopidogrel o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6.1);
- 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 Dura.

Avvertenze e precauzioni

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

- 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 sette giorni
- se ha avuto un coagulo in un'arteria del cervello (ictus ischemico) che si è verificato negli ultimi sette giorni
- se ha malattie del rene o del fegato
- se ha avuto un'allergia o reazione a qualsiasi farmaco usato per trattare la malattia.

Mentre sta prendendo Clopidogrel Dura:

- 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 (anche nota come Porpora Trombotica Trombocitopenica o PTT) che include febbre e contusioni sotto la pelle che appaiono come puntini rossi, con o senza affaticamento estremo inspiegato, confusione, ingiallimento della pelle o degli occhi (ittero) (vedere paragrafo 4 "POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI")
- Se si taglia o si ferisce, potrebbe essere necessario un tempo più lungo del solito perché il sanguinamento si fermi. Questo è dovuto al modo in cui agisce il medicinale poiché impedisce la formazione di coaguli sanguigni. Per tagli e ferite minori, come tagliarsi da soli, o farsi la barba, questo solitamente non crea problemi. Tuttavia, se è preoccupato per il sanguinamento, contatti subito il medico (vedere paragrafo 4 "POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI")
- Il medico potrebbe prescrivere le analisi del sangue

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo farmaco ai bambini perché non funziona.

Altri medicinali e Clopidogrel Dura

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

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

Deve informare in modo preciso il medico se sta prendendo:

- anticoagulanti orali, medicinali usati per ridurre la coagulazione del sangue,
- un medicinale antinfiammatorio non steroideo, generalmente usato per trattare gli stati dolorosi e/o infiammatori di muscoli o articolazioni,
- eparina o qualsiasi altro farmaco iniettabile usato per ridurre la coagulazione sanguigna,
- omeprazolo, esomeprazolo o cimetidina, medicinali usati per trattare problemi di stomaco,
- fluconazolo, voriconazolo, ciprofloxacina, o cloramfenicolo, medicinali usati per trattare le infezioni batteriche o fungine,
- fluoxetina, fluvoxamina, o moclobemide, medicinali usati per trattare la depressione,
- carbamazepina, o oxcarbazepina, medicinali usati per trattare alcune forme di epilessia,
- ticlopidina, altri agenti antiplastrinici.

Un occasionale uso di acido acetilsalicilico (non più di 1.000 mg nelle 24 ore), una sostanza presente in molti farmaci usati per alleviare il dolore e per ridurre la febbre, non dovrebbe in generale causare problemi, ma un uso prolungato in altre circostanze deve essere discusso con il medico.

Clopidogrel Dura con cibi e bevande

Clopidogrel Dura può essere preso con o senza cibo.

Gravidanza e allattamento

E' preferibile non assumere questo medicinale durante la gravidanza.

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

Non deve allattare mentre assume questo medicinale.

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

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari:

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

Clopidogrel Dura contiene olio di ricino idrogenato

Questo che può causare disturbi di stomaco e diarrea.

3. COME PRENDERE CLOPIDOGREL DURA

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

La dose abituale è una compressa di 75 mg di Clopidogrel Dura al giorno, da prendere per via orale durante o lontano dai pasti, e alla stessa ora ogni giorno.

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

Se prende più Clopidogrel Dura 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 Dura:

Se dimentica di prendere una dose di Clopidogrel Dura, 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.

Se interrompe il trattamento con Clopidogrel Dura:

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

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

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

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

Contatti il medico immediatamente se si presentano:

- febbre, segni di infezione o grave senso di debolezza. Questi effetti possono essere dovuti a una 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 "Avvertenze e precauzioni")
- gonfiore nella bocca o disturbi della pelle quali rash, prurito, bolle della pelle. Questi possono essere segni di una reazione allergica.

Il più comune effetto indesiderato segnalato con Clopidogrel Dura 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 Dura

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

Altri effetti indesiderati includono: Effetti indesiderati comuni (può interessare fino a 1 persona su 10):

diarrea, dolore addominale indigestione o bruciori allo stomaco.

Effetti indesiderati non comuni (può interessare fino a 1 persona su 100):

Mal di testa, ulcera gastrica, vomito, nausea, costipazione, gas in eccesso nello stomaco o nell'intestino, rash, prurito, capogiro, sensazioni di formicolio e intorpidimento.

Effetti indesiderati rari (può interessare fino a 1 persona su 1000):

Vertigini.

Effetti indesiderati molto rari (può interessare fino a 1 persona su 10.000):

ittero; dolore addominale grave con o senza dolore alla schiena; febbre, difficoltà di respiro a volte associata a tosse; reazioni allergiche generalizzate (per esempio, generale sensazione di calore con improvviso malessere generale fino a svenire); gonfiore nella bocca; bolle della pelle; dolore alla bocca (stomatite); diminuzione della pressione sanguigna; confusione; allucinazioni; dolore alle articolazioni; dolore muscolare; alterazioni del gusto del cibo.

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

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. COME CONSERVARE CLOPIDOGREL DURA

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

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul confezionamento esterno e sul blister dopo la parola SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservi il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dalla luce e dall'umidità.

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

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Clopidogrel Dura

Il principio attivo è clopidogrel. Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di clopidogrel (come cloridrato).

Gli altri eccipienti sono:

- Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, crospovidone (tipo A), macrogol 6000, olio di ricino idrogenato (vedere paragrafo 2 “Clopidogrel Dura contiene olio di ricino idrogenato”)
- Rivestimento della compressa: alcool polivinilico, titanio diossido (E 171), ossido di ferro rosso (E 172), ossido di ferro giallo (E 172), talco e macrogol 3000.

Descrizione dell'aspetto di Clopidogrel Dura e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film sono rosa, rotonde e leggermente convesse.

Vengono fornite in confezioni contenenti blister con 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 e 100 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Mylan dura GmbH, Wittichstraße 6, D-64295 Darmstadt, Germany

Produttore

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Germania

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Lietuva

Mylan SAS

Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

България

Mylan SAS

Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.

Tel: +420 274 770 201

Hungary

Mylan Kft

Tel: 36 1 8026993

Danmark

Mylan AB

Tel: + 46 8-555 227 50

Malta

George Borg Barthet Ltd

Tel: +356 21244205

Deutschland

Mylan dura GmbH

Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Nederland

Mylan B.V

Tel: + 31 (0)33 2997080

Eesti

Mylan SAS

Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Norge

Mylan AB

Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE

Τηλ: +30 210 9936410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 24 18

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
tel: + 34 93 3786400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Ísland

Icepharma hf
Sími: + 354 540 8000

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

United Kingdom

Generics [UK] Ltd trading as Mylan
Tel: +44 1707 853000

Questo foglio illustrativo è stato approvato il

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