

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopidogrel Sandoz 75 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti: ciascuna compressa contiene 3,80 mg di olio di ricino idrogenato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film da bianche a bianco-grigie, marezzate, rotonde e biconvesse.

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

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.
- **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

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 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, 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 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.

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: 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 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 medicinali che inibiscono il CYP2C19 deve essere scoraggiato (vedere paragrafo 4.5 per un elenco degli inibitori del CYP2C19; vedere anche paragrafo 5.2).

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

Clopidogrel Sandoz 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 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).

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 naprossene 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 medicinali che inibiscono il 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)

In uno studio clinico con disegno crossover, è stato somministrato clopidogrel (dose di carico di 300 mg seguita da 75 mg/die) da solo e con omeprazolo (80 mg somministrati contemporaneamente a clopidogrel) per 5 giorni. L'esposizione al metabolita attivo di clopidogrel è diminuita del 45% (giorno 1) e 40% (giorno 5) quando clopidogrel e omeprazolo sono stati somministrati insieme. L'inibizione media dell'aggregazione piastrinica (IAP) con 5 μ M di ADP è diminuita del 39% (24 ore) e 21% (giorno 5) quando clopidogrel e omeprazolo sono stati somministrati insieme. In un altro studio è stato evidenziato che la somministrazione di clopidogrel e omeprazolo a distanza di 12 ore non ha impedito la loro interazione che è probabilmente dovuta all'effetto inibitore di omeprazolo sul CYP2C19. Ci si attende che anche l'esomeprazolo possa dare una simile interazione con clopidogrel.

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

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 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 provenienti da studi su microsomi epatici umani hanno evidenziato che il metabolita carbossilico acido di clopidogrel potrebbe inibire l'attività del Citocromo P₄₅₀ 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 P₄₅₀ 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 Fertilità, gravidanza e allattamento

Poiché non sono disponibili dati clinici relativi all'esposizione al 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.

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

Esperienza derivata da studi clinici

La sicurezza di clopidogrel è stata valutata per 1 anno o più. Le reazioni avverse clinicamente rilevanti osservate nello studio CAPRIE 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.

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
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, granulocitopenia, anemia
Disturbi del sistema immunitario				Malattia da siero, reazioni anafilattoidi
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	

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
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.
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 (necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens Johnson, eritema multiforme), angioedema, 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 creatininemia.
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		

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 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 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.

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.

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}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 della compressa:

macrogol 6000
cellulosa, microcristallina (E460)
crospovidone tipo A
olio di ricino, idrogenato

Pellicola di rivestimento:

macrogol 6000
etilcellulosa (E462)
titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nel blister originale, per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister alluminio/alluminio contenenti 14, 28, 30, 50, 84, 90 e 100 compresse rivestite con film, confezionati in astucci di cartone.

È 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

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Germania

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

EU/1/09/547/001-007

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

21/09/2009

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/>

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale non più autorizzato

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Germania

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Germania

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 dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, come descritto nella versione 3.0 presentata nel Modulo 1.8.1. della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di gestione del rischio (Risk Management Plan, RMP)

Non è stato presentato un Piano di Gestione del Rischio. L'autorizzazione si basa su un medicinale di riferimento per il quale non sono state individuate misure di sicurezza che richiedano ulteriori attività di minimizzazione del rischio.

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (Periodic Safety Update Report, PSUR)

I tempi di presentazione degli PSUR seguono i tempi di presentazione degli PSUR del medicinale di riferimento.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopidogrel Sandoz 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 besilato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche olio di ricino idrogenato. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
50 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 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

Conservare nel blister originale, per proteggere il medicinale dall'umidità.

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

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Germania

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

EU/1/09/547/001-007

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 Sandoz 75 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopidogrel Sandoz 75 mg compresse rivestite con film
Clopidogrel

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

Acino Pharma GmbH

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 Sandoz 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 Sandoz e a che cosa serve
2. Prima di prendere Clopidogrel Sandoz
3. Come prendere Clopidogrel Sandoz
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Clopidogrel Sandoz
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È CLOPIDOGREL SANDOZ E A CHE COSA SERVE

Clopidogrel Sandoz contiene il principio attivo clopidogrel, che appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati antiaggreganti piastrinici. Le piastrine (i cosiddetti trombociti) sono elementi 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 Sandoz 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 Sandoz 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 (disturbo del flusso del sangue nelle braccia o nelle gambe, causato da occlusione vascolare)

2. PRIMA DI PRENDERE CLOPIDOGREL SANDOZ

Non prenda Clopidogrel Sandoz:

- se è allergico (ipersensibile) a clopidogrel o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Clopidogrel Sandoz;
- 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 Sandoz.

Faccia particolare attenzione con Clopidogrel Sandoz:

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

- 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 ha malattie del rene o del fegato

Mentre sta prendendo Clopidogrel Sandoz:

- 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 inspiegabile, 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

Bambini e adolescenti

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

Assunzione di Clopidogrel Sandoz con altri medicinali

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

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

Deve informare in modo preciso il medico se sta prendendo anticoagulanti orali, medicinali usati per ridurre la coagulazione sanguigna, un medicinale antinfiammatorio non steroideo, generalmente usato per trattare gli stati dolorosi e/o infiammatori di muscoli o articolazioni, eparina o qualsiasi altro farmaco usato per ridurre la coagulazione sanguigna, un inibitore di pompa protonica (ad esempio omeprazolo) per problemi di stomaco, fluconazolo, voriconazolo, ciprofloxacina, o cloramfenicolo, medicinali usati per trattare le infezioni batteriche o fungine, cimetidina, medicinali usati per trattare problemi di stomaco, fluoxetina, fluvoxamina, o moclobemide, medicinali usati per trattare la depressione, carbamazepina, o oxcabazepina, medicinali usati per trattare alcune forme di epilessia, ticlopidina, altri agenti antiplastrinici.

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 Sandoz con cibi e bevande

Clopidogrel Sandoz può essere preso con o senza cibo.

Gravidanza e allattamento

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

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

Mentre assume Clopidogrel Sandoz, 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 Sandoz influenzi la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Clopidogrel Sandoz:

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

3. COME PRENDERE CLOPIDOGREL SANDOZ

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

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

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

Se prende più Clopidogrel Sandoz 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 Sandoz

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.

Se interrompe il trattamento con Clopidogrel Sandoz

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 Sandoz 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 Sandoz”)
- 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 il clopidogrel 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 Sandoz.

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 “Faccia particolare attenzione con Clopidogrel Sandoz”).

Possono comparire effetti indesiderati, le cui frequenze vengono definite come segue:

- molto comune: colpisce più di 1 utente su 10
- comune: colpisce da 1 a 10 utenti su 100
- non comune: colpisce da 1 a 10 utenti su 1.000
- raro: colpisce da 1 a 10 utenti su 10.000
- molto raro: colpisce meno di 1 utente su 10.000
- non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Altri effetti indesiderati segnalati con clopidogrel sono:

Effetti indesiderati comuni:

Diarrea, dolore addominale indigestione o bruciori allo stomaco.

Effetti indesiderati non comuni:

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:

Vertigine.

Effetti indesiderati molto rari:

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 SANDOZ

Conservare nel blister originale, per proteggere il medicinale dall'umidità.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Clopidogrel Sandoz dopo la data di scadenza che è riportata sul confezionamento esterno e sul blister, dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non usi Clopidogrel Sandoz se nota qualsiasi segno visibile di danno del blister o delle compresse rivestite con film.

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 Sandoz

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

Gli eccipienti sono:

Nucleo della compressa:

macrogol 6000
cellulosa, microcristallina (E460)
crospovidone tipo A
olio di ricino, idrogenato

Pellicola di rivestimento:

macrogol 6000
etilcellulosa (E462)
titanio diossido (E171)

Descrizione dell'aspetto di Clopidogrel Sandoz e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film Clopidogrel Sandoz 75 mg sono bianche o bianco-grigie, mazzate, rotonde e biconvesse. Vengono fornite in scatole di cartone contenenti 14, 28, 30, 50, 84, 90 e 100 compresse in blister in alluminio. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Germania

Produttori

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Germania

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Germania

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

България

Representative office Sandoz d.d.
Business Park Sofia, buil. 8B, fl. 6
BG-1766 Sofia
Тел.: + 359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Jeseniova 30
CZ-13000 Praha 3
Tel: +420 221 421 611
office.cz@sandoz.com,

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
info.sandoz-dk@sandoz.com

Deutschland

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 902 4000
info@sandoz.de

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal,
Pärnu mnt 105,
EE-11312 Tallinn,
Tel: +372 6652400

Ελλάδα

Sambrook Med SA
Καρτσιβάνη 6
Π.Φάληρο
GR-175 64 Πειραιας
Τηλ: + 30 210 8194 322
ldimomeleti@gerolymatos.gr

España

Sandoz Farmacéutica, SA
Avda. Osa Mayor, 4
E-28023 Aravaca (Madrid)
Tel. +34 917401280
sandoz.responde@sandoz.com

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
D-83607 Holzkirchen
Deutschland
Tél/Tel: +49 8024 902 4000
info@sandoz.de

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tímár u. 20.
H-1034 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
info.hungary@sandoz.com

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street
MT-Marsa HMR 14
Tel: + 356 21220174
info@vjsalomone.com

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 (0)53382000

Polska

Lek Polska Sp.z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL - 02-672 Warszawa
Tel: +48 22 549 15 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Alameda da Beloura
Edifício 1, 2º andar - Escritório 15
P-2710-693 Sintra
Tel: +351 21 0008781

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: +33 1 4964 4800

Ireland

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
D-83607 Holzkirchen
Germany
Tel: +49 8024 902 4000
info@sandoz.de

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmörk
info.sandoz-dk@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

Panicos Hadjigeorgiou
για P. T. Hadjigeorgiou Co Ltd
Ταχυδρομική Διεύθυνση: T.K. 53158 CY-3301
Λεμεσός
Διεύθυνση γραφείου: Γιλτίς 31 CY-3042
Λεμεσός
Τηλ: 00357 25372425
hpanicos@cytanet.com.cy

Latvija

Sandoz d.d. Representative Office in Latvia
Meza Str. 4
LV-1048, Riga
Tel: +371 67892006

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d.,
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu Str. 3A
LT-09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636037

România

Sandoz Pharma Services S.R.L.
Victoria Business Park
Soseaua Bucuresti-Ploiesti 73-81
Corp 2, etaj 2, Sector 1-RO
Tel: +40 21 4075183

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI1526 Ljubljana
Tel: +386 1 5802111
info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Galvaniho 15/C
SK-821 04 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Tanska/Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

United Kingdom

Sandoz Ltd
37 Woolmer Way
Bordon GU35 9QE – UK
Tel: +44 1420 478301
uk.drugsafety@sandoz.com

Questo foglietto illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

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