

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti:

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

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

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

Per ulteriori informazioni vedere il paragrafo 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

- **Adulti ed anziani**
Clopidogrel va somministrato in dose giornaliera singola di 75 mg durante o lontano dai pasti. Nei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta:
 - sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q): il trattamento con clopidogrel deve essere iniziato con una singola dose di carico di 300 mg e quindi continuato con 75 mg una volta al giorno (in associazione ad acido acetilsalicilico (ASA) 75 mg -325 mg al giorno). Dato che dosi superiori di ASA sono state correlate con un più alto rischio di sanguinamento, si consiglia che la dose di ASA non sia superiore a 100 mg. La durata ottimale del trattamento non è stata formalmente stabilita. I dati degli studi clinici sostengono l'uso fino a 12 mesi e il beneficio massimo è stato osservato a 3 mesi (vedere paragrafo 5.1).
 - infarto miocardico acuto con innalzamento del tratto ST: clopidogrel deve essere somministrato in dose singola giornaliera di 75 mg iniziando con una dose di carico di 300 mg in associazione ad ASA, con o senza trombolitici. Nei pazienti di età superiore ai 75 anni clopidogrel deve essere iniziato senza dose di carico. La terapia combinata deve essere iniziata il prima possibile dal momento della comparsa dei sintomi e continuata per almeno 4 settimane. Il beneficio dell'associazione di clopidogrel con ASA oltre le quattro settimane non è stato studiato in questo contesto (vedere paragrafo 5.1).

- **Farmacogenetica**
La ridotta capacità metabolizzante del CYP2C19 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 che si presentano sintomi clinici che indicano l'insorgere di sanguinamento durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8). Così come per altri antiaggreganti piastrinici, clopidogrel deve essere usato con cautela nei pazienti che possono essere a rischio di aumentato sanguinamento in seguito a trauma, intervento chirurgico 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 sconsigliabile, 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 informati 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.

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

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 in quanto può aumentare l'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 indotta da ADP. Inoltre, 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, agenti trombolitici

fibrino o non-fibrino specifici ed eparina 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 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 (IA_P) con 5 µM 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 sono state osservate interazioni cliniche 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 con sicurezza contemporaneamente a clopidogrel.

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

4.6 Gravidanza e allattamento

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

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

Nello studio CAPRIE sia nei pazienti trattati con clopidogrel che in quelli trattati con ASA, l'incidenza complessiva di ogni tipo di sanguinamento è stata del 9,3%. L'incidenza dei casi gravi è stata 1,4% per clopidogrel e 1,5% per ASA.

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

Non si è verificato eccesso di sanguinamenti maggiori con clopidogrel + ASA nei 7 giorni successivi ad intervento di bypass coronarico nei pazienti che hanno interrotto la terapia per più di 5 giorni prima dell'intervento (4,4% clopidogrel + ASA vs. 5,3% placebo + ASA). Nei pazienti invece che sono rimasti in terapia nei 5 giorni precedenti l'intervento di bypass, l'incidenza è stata del 9,6% per clopidogrel + ASA e del 6,3% per placebo + ASA.

Nello studio CLARITY, si è verificato un aumento complessivo di sanguinamenti nel gruppo trattato

con clopidogrel + ASA (17,4%) rispetto al gruppo placebo + ASA (12,9%). L'incidenza di sanguinamenti maggiori è risultata simile nei gruppi (1,3% verso 1,1% per il gruppo clopidogrel + ASA ed il gruppo placebo + ASA, rispettivamente). Questo risultato è stato coerente nei sottogruppi di pazienti definiti sulla base delle caratteristiche al basale e per tipo di terapia fibrinolitica o eparinica.

Nello studio COMMIT, il tasso complessivo di sanguinamenti maggiori non cerebrali o di sanguinamenti cerebrali è risultato basso e simile nei due gruppi (0,6% verso 0,5% rispettivamente nei gruppi clopidogrel + ASA e placebo + ASA).

Le 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 | |
| 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. |

| Classificazione per Sistemi e Organi | Comune | Non comune | Raro | Molto raro |
|--|--|---|----------------------------|--|
| 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiaggreganti piastrinici, esclusa 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 aumenta progressivamente e raggiunge lo steady state tra il terzo ed il settimo giorno. Il livello medio di inibizione osservato allo steady-state con una dose di 75 mg al giorno era compreso tra 40-60%. L'aggregazione piastrinica ed il tempo di sanguinamento sono tornati gradualmente ai valori di base in genere entro 5 giorni dall'interruzione del trattamento.

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

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

Lo studio CAPRIE è stato condotto su 19.185 pazienti con aterosclerosi 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 per il 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 18 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 del sottogruppo eseguita per patologia qualificante (infarto miocardico, ictus ischemico ed arteriopatia obliterante periferica AOP) il beneficio è apparso essere più consistente (raggiungendo la significatività statistica a p = 0,003) nei pazienti arruolati per arteriopatia obliterante periferica (in special modo per quelli con precedenti di infarto miocardico) (RRR = 23,7%; IC: da 8,9 a 36,2) e meno consistente (non significativamente diverso da ASA) nei pazienti con ictus (RRR = 7,3%; IC: da - 5,7 a 18,7 [p=0,258]). Nei pazienti arruolati nello studio sulla sola base di un recente infarto miocardico, clopidogrel è stato numericamente inferiore, ma non statisticamente diverso da ASA (RRR = - 4,0%; IC: da - 22,5 a 11,7 [p=0,639]). Inoltre una analisi dei sottogruppi per età ha indicato che il beneficio di clopidogrel nei pazienti oltre 75 anni è stato inferiore a quello osservato nei pazienti di età ≤75 anni.

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

Sindrome coronarica acuta

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo dosi orali singole e ripetute di 75 mg/die, clopidogrel viene rapidamente assorbito. Il picco dei livelli plasmatici del farmaco come (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 8 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 babuino, la modificazione dei parametri epatici è stato l'effetto più frequentemente osservato. Ciò si è verificato per dosi superiori di almeno 25 volte alla dose clinica corrispondente di 75 mg/die, somministrata nell'uomo, ed era conseguenza di un effetto sugli enzimi metabolici epatici. Non è stato osservato nessun effetto sugli enzimi metabolici epatici in pazienti che hanno ricevuto clopidogrel alle dosi terapeutiche.

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

Non è stato osservato alcun effetto cancerogenico 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:

Idrossipropilcellulosa (E463)

Titanio diossido (E 171)

Ossido di ferro rosso(E172)

Talco

Glicole propilenico

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 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

OPA/Al/PVC-Al blister contenenti 28, 30, 50, 56, 84, 90 e 100 compresse rivestite con film o blister perforati a dose unitaria in contenitori 28x1, 28x1 (confezione calendario), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 e 100x1 compresse rivestite con film in una scatola.

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

Teva Generics B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Paesi Bassi

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

A. TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Krka, d.d., Novo mesto- Locna
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

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

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

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

Non pertinente.

- **ALTRE CONDIZIONI**

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare della autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, come descritto nella versione 8 datata Novembre 2009 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

PSUR

La pianificazione della presentazione degli PSUR per Clopidogrel Teva Generics B.V. deve seguire la pianificazione della 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****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Clopidogrel Teva Generics B.V. 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

28 compresse rivestite con film
28x1 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
30x1 compresse rivestite con film
50 compresse rivestite con film
50x1 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
56x1 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film
84x1 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
90x1 compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film
100x1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA 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 nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e 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**

Teva Generics B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg

| |
|--|
| INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP |
|--|

| |
|--|
| BLISTER (28, 28x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 56x1, 84, 84x1, 90, 90x1, 100, 100x1 compresse rivestite con film) |
|--|

| |
|--|
| 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE |
|--|

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg compresse rivestite con film

Clopidogrel

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

Teva Generics B.V.

| |
|----------------------------|
| 3. DATA DI SCADENZA |
|----------------------------|

SCAD.

| |
|---------------------------|
| 4. NUMERO DI LOTTO |
|---------------------------|

Lotto:

| |
|-----------------|
| 5. ALTRO |
|-----------------|

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER (28x1 compresse rivestite con film-confezione calendario)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Clpidogrel Teva Generics B.V. 75 mg compresse rivestite con film
Clpidogrel

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

Teva Generics B.V.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

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

1. CHE COS'E' CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V. E A CHE COSA SERVE

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

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

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

2. PRIMA DI PRENDERE CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V.

Non prenda Clopidogrel Teva Generics B.V.

- se è allergico (ipersensibile) a clopidogrel o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Clopidogrel Teva Generics B.V.
- 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 Teva Generics B.V..

Faccia particolare attenzione con Clopidogrel Teva Generics B.V.

In presenza di una delle situazioni menzionate qui sotto, informi il medico prima di prendere Clopidogrel Teva Generics B.V.:

- 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

Mentre sta prendendo Clopidogrel Teva Generics B.V.:

- 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

Clopidogrel Teva Generics B.V. non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti.

Assunzione 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 Teva Generics B.V. o viceversa.

Deve informare in modo preciso il suo medico se sta prendendo

- anticoagulanti orali, medicinali orali utilizzati per bloccare 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 per trattare la depressione,
- carbamazepina o oxcarbazepina, medicinali usati per trattare alcune forme di epilessia,
- ticlopidina, altri agenti antiaggreganti.

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

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

Assunzione di Clopidogrel Teva Generics B.V. con cibi e bevande

Clopidogrel Teva Generics B.V. può essere preso con o senza cibo.

Gravidanza e allattamento

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

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

Mentre assume Clopidogrel Teva Generics B.V., 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 Teva Generics B.V. influenzi la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Clopidogrel Teva Generics B.V.

Clopidogrel Teva Generics B.V. contiene olio di ricino idrogenato che può causare disturbi di stomaco e diarrea.

3. COME PRENDERE CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V.

Prenda sempre Clopidogrel Teva Generics B.V. seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

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

Clopidogrel Teva Generics B.V. deve essere preso per tutto il tempo che il medico lo ritiene necessario.

Se prende più Clopidogrel Teva Generics B.V. di quanto deve

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

Se dimentica di prendere Clopidogrel Teva Generics B.V.

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

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

Per la confezione da 28x1 compresse, può controllare l'ultimo giorno in cui ha assunto la compressa facendo riferimento al calendario stampato sul blister.

Se interrompe il trattamento con Clopidogrel Teva Generics B.V.

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 suo medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali Clopidogrel Teva Generics B.V. 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 Teva Generics B.V. ")
- gonfiore nella bocca o disturbi della pelle quali rash, prurito, bolle della pelle. Questi possono essere segni di una reazione allergica.

Il più comune effetto indesiderato (che compare in 1-10 pazienti su 100) segnalato con Clopidogrel Teva Generics B.V. 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 Teva Generics B.V.

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 Teva Generics B.V. ").

Altri effetti indesiderati riportati con Clopidogrel Teva Generics B.V. sono:

Effetti indesiderati comuni (interessano da 1 a 10 pazienti su 100): Diarrea, dolore addominale indigestione o bruciori allo stomaco.

Effetti indesiderati non comuni (interessano da 1 a 10 pazienti su 1000): Mal di testa, ulcera gastrica, vomito, nausea, costipazione, gas in eccesso nello stomaco o nell'intestino, rash, prurito, capogiro, sensazioni di formicolio e intorpidimento.

Effetti indesiderati rari (interessano da 1 a 10 pazienti su 10000): Vertigini.

Effetti indesiderati molto rari (interessano meno di 1 paziente su 10000): 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 constatare alterazioni nei risultati 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 TEVA GENERICS B.V.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Clopidogrel Teva Generics B.V. 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.

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 Teva Generics B.V.

- Il principio attivo è clopidogrel. Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di clopidogrel (come cloridrato).
- Gli eccipienti sono: cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, crospovidone (tipo A), macrogol 6000, olio di ricino idrogenato nel nucleo della compressa e idrossipropilcellulosa (E463), titanio diossido (E171), ossido di ferro rosso (E172), talco e glicole polilenico nel rivestimento della compressa.

Descrizione dell'aspetto di Clopidogrel Teva Generics B.V. e contenuto della confezione

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

Confezioni da, 28, 30, 50, 56, 84, 90 o 100 compresse rivestite con film in blister o in confezioni da 28x1, 28x1 (confezione calendario), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 e 100x1 compresse rivestite con film in blister perforati a dose unitaria.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Teva Generics B.V., Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Paesi Bassi

Produttore:

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.

Tél/Tel: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД

Тел: +359 2 489 95 82

Magyarország

Teva Magyarország Zrt

Tel.: +36 1 288 64 00

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Tel: +420 251 007 111

Malta

Teva Ελλάς A.E.

Tel: +30 210 72 79 099

Danmark

Teva Denmark A.S.

Tlf: +45 44 98 55 11

Nederland

Teva Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 800 0228400

Deutschland

Teva Generics GmbH

Tel: (49) 351 834 0

Norge

Teva Sweden AB

Tlf: (46) 42 12 11 00

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 611 2409

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

TEVA PHARMA, S.L.U.
Tél: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)42 9395 892

Ísland

Teva UK Limited
Sími: +(44) 1323 501 111.

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 0289179805

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 980

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 260 07 03

Österreich

Teva Generics GmbH
Tel: (49) 351 834 0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 214 235 910

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5126 7911

Suomi/Finland

Teva Sweden AB
Puh/Tel: +(46) 42 12 11 00

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1323 501 111

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

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