

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 62,16 mg di lattosio monoidrato e 10 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 di colore da rosa chiaro a rosa, a forma di capsula, con inciso "C75" su un lato e liscia sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione di eventi di origine aterotrombotica

Clopidogrel è indicato nei:

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

Prevenzione di eventi di origine aterotrombotica e tromboembolica nella fibrillazione atriale

Clopidogrel in associazione con ASA è indicato nella prevenzione di eventi di origine aterotrombotica e tromboembolica, incluso l'ictus nei pazienti adulti con fibrillazione atriale che possiedono almeno un fattore di rischio per eventi vascolari, non idonei ad un trattamento a base di antagonisti della vitamina K (AVK) e che possiedono un basso rischio di sanguinamento.

Per ulteriori informazioni vedere il paragrafo 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia:

- Adulti e popolazione anziana

Clopidogrel va somministrato in dose giornaliera singola di 75 mg

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).

Nei pazienti con fibrillazione atriale, clopidogrel può essere somministrato in dose singola giornaliera di 75 mg. Il trattamento con ASA (75-100 mg al giorno) deve essere iniziato e continuato in associazione con clopidogrel (vedere paragrafo 5.1).

Se viene omessa una dose:

- entro 12 ore dall'assunzione programmata: il paziente deve assumere immediatamente la dose e prendere la dose successiva all'orario abituale
 - se sono trascorse più di 12 ore: il paziente deve prendere la dose successiva all'orario abituale e non deve prendere una dose doppia
- Popolazione pediatrica
Clopidogrel non deve essere usato nei bambini a causa di problematiche di efficacia. (vedere paragrafo 5.1)
 - Insufficienza renale
L'esperienza terapeutica in pazienti con insufficienza renale è limitata (vedere paragrafo 4.4).
 - Insufficienza epatica
L'esperienza terapeutica in pazienti con moderata disfunzione epatica che possono avere una diatesi emorragica è limitata (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Uso orale

La compressa può essere presa durante o lontano dai pasti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 2 o al paragrafo 6.1.
- Insufficienza epatica grave.
- Sanguinamento patologico in atto come ad es. in presenza di ulcera peptica o di emorragia intracranica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sanguinamento 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, o gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI). 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.

Emofilia acquisita

L'emofilia acquisita è stata riportata in seguito all'uso di clopidogrel. In caso di isolato prolungamento del Tempo di Tromboplastina Parziale attivata (aPTT) con o senza emorragia in atto, l'emofilia acquisita dovrebbe essere presa in considerazione. Pazienti con una diagnosi confermata di emofilia acquisita dovrebbero essere gestiti e trattati da medici specialisti. Il trattamento con clopidogrel deve essere interrotto.

Ictus ischemico recente

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

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

Reazioni crociate tra le tienopiridine

I pazienti devono essere valutati per la storia clinica di ipersensibilità alle tienopiridine (come clopidogrel, ticlopidina, prasugrel) dal momento che una reattività crociata è stata riportata tra le tienopiridine (vedere paragrafo 4.8). Le tienopiridine possono provocare reazioni allergiche da

moderate a gravi come rash, angioedema o reazioni ematologiche crociate quali trombocitopenia e neutropenia. I pazienti che hanno manifestato una precedente reazione allergica e/o ematologica ad una tienopiridina possono avere un aumentato rischio di sviluppare la stessa o un'altra reazione ad un'altra tienopiridina. Si consiglia di monitorare i segni di ipersensibilità in pazienti con un'allergia nota alle tienopiridine..

Insufficienza renale

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

Insufficienza epatica

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

Eccipienti

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Anticoagulanti orali: la somministrazione contemporanea di clopidogrel e anticoagulanti orali non è consigliata in quanto può aumentare l'intensità dei sanguinamenti (vedere paragrafo 4.4).

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

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

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

Eparina: in uno studio clinico condotto su soggetti sani, in seguito a somministrazione di clopidogrel non si è resa necessaria nessuna modifica della dose di eparina né è stato alterato l'effetto dell'eparina sulla coagulazione. La somministrazione contemporanea di eparina non ha avuto alcun effetto sull'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da clopidogrel. Tra clopidogrel e eparina è possibile un'interazione farmacodinamica, con un aumento del rischio di sanguinamento. Quindi l'uso concomitante deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Trombolitici: la sicurezza della somministrazione contemporanea di clopidogrel, 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).

Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI): dal momento che gli SSRI influenzano l'attivazione piastrinica e aumentano il rischio di sanguinamento, la somministrazione concomitante di SSRI con clopidogrel deve essere effettuata con cautela.

Altre terapie concomitanti: Poiché clopidogrel è trasformato nel suo metabolita attivo in parte dal CYP2C19, ci si attende che l'uso di farmaci che inibiscono l'attività di questo enzima porti ad una riduzione dei livelli farmacologici del metabolita attivo di clopidogrel. La rilevanza clinica di questa interazione non è certa. Per precauzione l'uso concomitante di inibitori forti o moderati del CYP2C19 deve essere scoraggiato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

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

Inibitori della Pompa Protonica (IPP):

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

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

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

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

Altri medicinali: Parecchi altri studi clinici sono stati condotti con clopidogrel ed altre terapie concomitanti per studiare potenziali interazioni di tipo farmacodinamico e farmacocinetico. Non si sono osservate interazioni farmacodinamiche di rilievo quando clopidogrel veniva somministrato con atenololo o nifedipina da soli o in associazione. Inoltre, l'attività farmacodinamica di clopidogrel non era influenzata in modo significativo dalla somministrazione contemporanea di fenobarbital o estrogeni.

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

I dati dello studio CAPRIE indicano che fenitoina e tolbutamide che sono metabolizzati dal CYP2C9 possono essere somministrati 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 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di clopidogrel è stata valutata in più di 44.000 pazienti che hanno partecipato agli studi clinici, di cui oltre 12.000 trattati per l'anno o più. 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. Le reazioni avverse clinicamente rilevanti osservate negli studi CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT e ACTIVE-A sono discusse di seguito. 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 tanto nei pazienti trattati con clopidogrel che in quelli trattati con ASA, l'incidenza complessiva di ogni tipo di sanguinamento è stata del 9,3%. L'incidenza dei casi gravi è stata simile per clopidogrel e per ASA.

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

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

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

Nello studio ACTIVE-A, il tasso complessivo di sanguinamenti maggiori è risultato superiore nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA rispetto al gruppo in trattamento con placebo + ASA (6.7% vs 4.3%). I sanguinamenti maggiori erano principalmente di origine extracraniale in entrambi i gruppi (5.3% nel gruppo clopidogrel + ASA; 3.5% nel gruppo placebo + ASA), manifestatisi per lo più nel tratto gastrointestinale (3.5% vs 1.8%). Nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA è stato osservato un eccesso di sanguinamenti intracranici rispetto al gruppo trattato con placebo + ASA (1.4% vs 0.8% rispettivamente). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i gruppi relativamente al tasso di emorragia fatale (1.1% nel gruppo clopidogrel + ASA e 0.7% nel gruppo placebo + ASA) e di ictus emorragico (0.8% e 0.6% rispettivamente).

Tabella delle reazioni avverse

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

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro, non nota*
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, inclusa neutropenia grave	Porpora trombotica trombocitopenica (PTT) (vedere paragrafo 4.4), anemia aplastica, pancitopenia, agranulocitosi, trombocitopenia grave, emofilia acquisita Tipo A, granulocitopenia, anemia
Disturbi del sistema immunitario				Malattia da siero, reazioni anafilattoidi, reazione crociata di ipersensibilità tra le tienopiridine (come ticlopidina, prasugrel) (vedere paragrafo 4.4)*
Disturbi psichiatrici				Allucinazioni, confusione
Patologie del sistema nervoso		Sanguinamento intracranico (sono stati segnalati alcuni casi ad esito fatale), cefalea, parestesia, capogiro		Alterazioni del gusto
Patologie dell'occhio		Sanguinamento intraoculare (congiuntivale, oculare, retinico)		

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro, non nota*
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine	
Patologie vascolari	Ematoma			Emorragia grave, emorragia da ferita chirurgica, vasculite, ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi			Sanguinamento del tratto respiratorio (emottisi, emorragia polmonare), broncospasmo, polmonite interstiziale, polmonite eosinofila
Patologie gastrointestinali	Emorragia gastrointestinale, diarrea, dolore addominale, dispepsia	Ulcera gastrica e ulcera duodenale, gastrite, vomito, nausea, costipazione, flatulenza	Emorragia retroperitoneale	Emorragia gastrointestinale e retroperitoneale ad esito fatale, pancreatite, colite (compresa colite ulcerosa o linfocitica), stomatite
Patologie epatobiliari				Insufficienza epatica acuta, epatite, test di funzionalità epatica anormale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Contusioni	Rash, prurito, sanguinamento cutaneo (porpora)		Dermatite bollosa (necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens Johnson, eritema multiforme), angioedema, sindrome di ipersensibilità indotta da farmaci, rash da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), rash eritematoso o esfoliativo, orticaria, eczema, lichen planus
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e dell'osso				Sanguinamento muscoloscheletrico (emartro), artrite, artralgia, mialgia

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro, non nota*
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		

* Informazione relativa a clopidogrel con frequenza “non nota”.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiaggreganti piastrinici, esclusa eparina, codice ATC: B01AC-04.

Meccanismo d'azione

Clopidogrel è un profarmaco, uno dei suoi metaboliti è un inibitore dell'aggregazione piastrinica. Clopidogrel deve essere metabolizzato dagli enzimi del CYP450 per produrre il metabolita attivo che inibisce l'aggregazione piastrinica. Il metabolita attivo di clopidogrel inibisce selettivamente il legame dell'adenosina-difosfato (ADP) al suo recettore piastrinico P2Y₁₂, e di conseguenza inibisce l'attivazione del complesso glicoproteico GPIIb-IIIa mediata dall'ADP, e pertanto l'aggregazione piastrinica risulta inibita. A causa del legame irreversibile, le piastrine esposte a clopidogrel sono influenzate per il resto della loro vita (circa 7-10 giorni) ed il recupero della funzione piastrinica normale avviene con un andamento dipendente dal ricambio piastrinico. Anche l'aggregazione piastrinica indotta da agonisti diversi dall'ADP è inibita dal blocco dell'amplificazione dell'attivazione piastrinica dovuta all'ADP rilasciato.

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

Effetti farmacodinamici

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

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di clopidogrel sono state valutate in 5 studi in doppio-cieco che hanno coinvolto più di 88.000 pazienti: lo studio CAPRIE, di confronto tra clopidogrel e ASA, e gli studi CURE, CLARITY, COMMIT e ACTIVE-A 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 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 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 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 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 ricovero ospedaliero 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 (IC 95% : 24, 47%; $p < 0,001$), principalmente correlata ad una riduzione delle occlusioni delle arterie correlate all'infarto. Tale beneficio è stato coerente in tutti i sottogruppi prespecificati inclusi i sottogruppi per età e sesso, localizzazione dell'infarto e tipo di fibrinolitico o eparina utilizzati.

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

Fibrillazione atriale

Gli studi ACTIVE-W e ACTIVE-A, studi distinti facenti parte del programma ACTIVE, hanno incluso pazienti affetti da fibrillazione atriale (FA) che possedevano almeno un fattore di rischio per eventi vascolari. Sulla base dei criteri di arruolamento, i medici hanno incluso i pazienti nello studio ACTIVE-W se questi ultimi risultavano eleggibili al trattamento con antagonisti della vitamina K (AVK) (come warfarin). Lo studio ACTIVE-A ha incluso pazienti che non potevano ricevere il trattamento con AVK perché non erano in grado o non erano propensi a sottoporsi al trattamento.

Lo studio ACTIVE-W ha dimostrato che il trattamento anticoagulante con gli antagonisti della vitamina K era più efficace rispetto al trattamento con clopidogrel e ASA.

Lo studio ACTIVE-A ($n=7.554$) è uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha confrontato clopidogrel 75mg/die + ASA ($N=3.772$) con placebo + ASA ($N=3.782$). La dose raccomandata di ASA era compresa tra 75 e 100 mg/die. I pazienti sono stati trattati fino a un massimo di 5 anni.

I pazienti randomizzati nel programma ACTIVE dovevano presentare FA documentata, ad es. FA permanente o almeno 2 episodi di FA intermittente che si erano verificati negli ultimi 6 mesi e dovevano possedere almeno uno dei seguenti fattori di rischio: età ≥ 75 anni oppure età compresa tra 55 e 74 anni e diabete mellito che richiedeva una terapia farmacologica o pregresso IM documentato o malattia coronarica documentata; in trattamento per ipertensione sistemica; pregresso ictus, attacco ischemico transitorio (TIA) o embolia sistemica non a carico del SNC; disfunzione ventricolare sinistra con frazione di eiezione del ventricolo sinistro $<45\%$; documentata arteriopatia obliterante periferica. Il punteggio CHADS₂ medio era 2.0 (range 0-6).

I principali criteri di esclusione dei pazienti erano costituiti da ulcera peptica documentata nei 6 mesi precedenti; precedente emorragia intracerebrale; trombocitopenia importante (conta piastrinica $< 50 \times$

10⁹/l); richiesta di clopidogrel o anticoagulanti orali (OAC); o intolleranza a uno dei due componenti.

Il settantatré per cento (73%) dei pazienti arruolati nello studio ACTIVE-A non era idoneo ad assumere un AVK in seguito a valutazione medica, incapacità di conformarsi al monitoraggio dell'INR (International Normalised Ratio), predisposizione a cadere o a subire un trauma cranico, o rischio specifico di sanguinamento; per il 26% dei pazienti la decisione del medico si basava sulla riluttanza del paziente ad assumere un AVK.

Il 41,8% della popolazione in studio era rappresentato da donne. L'età media era 71 anni, il 41,6% dei pazienti era di età ≥ 75 anni. In totale, il 23% dei pazienti sono stati trattati con antiaritmici, il 52,1% con beta bloccanti, il 54,6% con ACE inibitori ed il 25% con statine.

Il numero di pazienti che ha raggiunto l'endpoint primario (tempo al primo episodio di ictus, IM, embolia sistemica non a carico del SNC o morte vascolare) è stato di 832 pazienti (22,1%) nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA e di 924 pazienti (24,4%) nel gruppo trattato con placebo + ASA (riduzione del rischio relativo dell'11, 1%; 95% CI 2,4% -19,1%; $p=0,013$), dovuto principalmente alla forte riduzione dell'incidenza di ictus. L'ictus si è presentato in 296 pazienti (7,8%) trattati con clopidogrel + ASA e in 408 pazienti (10,8%) trattati con placebo + ASA (riduzione del rischio relativo del 28,4%; 95% CI, 16,8%-38,3%; $p=0,00001$).

Popolazione pediatrica

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

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

Eliminazione

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

Farmacogenetica

Il CYP2C19 è coinvolto nella formazione sia del metabolita attivo che del metabolita intermedio 2-oxo-clopidogrel. La farmacocinetica del metabolita attivo di clopidogrel e gli effetti antiplastrinici, misurati con metodiche di aggregazione piastrinica *ex-vivo*, variano a seconda del genotipo del CYP2C19.

L'allele CYP2C19*1 è responsabile di un metabolismo pienamente funzionante mentre gli alleli CYP2C19*2 e CYP2C19*3 non sono funzionanti. Gli alleli CYP2C19*2 e CYP2C19*3 costituiscono la maggior parte degli alleli a ridotta funzionalità nei metabolizzatori lenti caucasici (85%) e negli asiatici (99%). Altri alleli associati ad un metabolismo assente o ridotto sono meno frequenti e includono CYP2C19*4, *5, *6, *7 e *8. Un soggetto metabolizzatore lento possiederà due alleli non funzionanti come riportato sopra. Le frequenze pubblicate per i genotipi del CYP2C19 appartenenti a metabolizzatori lenti sono approssimativamente del 2% per i caucasici, 4% per i neri e 14% per i cinesi. Sono disponibili dei test per identificare il genotipo CYP2C19 di un paziente.

Uno studio cross-over su 40 soggetti sani, 10 soggetti per ciascuno dei 4 gruppi metabolizzatori del CYP2C19 (ultrarapido, estensivo, intermedio e lento), ha valutato la risposta farmacocinetica e antiplastrinica utilizzando clopidogrel 300 mg seguito da 75 mg/die e 600 mg seguito da 150mg/die per una durata di 5 giorni (stato stazionario) per ciascun gruppo. Non sono state rilevate differenze sostanziali nell'esposizione al metabolita attivo e nell'inibizione media dell'aggregazione piastrinica (IPA) tra i soggetti metabolizzatori ultrarapidi, estensivi ed intermedi. Nei soggetti metabolizzatori lenti, l'esposizione al metabolita attivo è diminuita del 63-71% rispetto ai metabolizzatori estensivi. La risposta antiplastrinica in seguito a un regime posologico di 300 mg/75 mg di clopidogrel, era diminuita nei soggetti metabolizzatori lenti con IPA media (5 μM ADP) del 24% (24 ore) e del 37% (giorno 5) rispetto all'IPA riscontrata nei metabolizzatori estensivi del 39% (24 ore) e del 58% (giorno 5) e a quella osservata nei metabolizzatori intermedi del 37% (24 ore) e del 60% (giorno 5). Quando i metabolizzatori lenti hanno ricevuto un regime posologico di 600 mg/150mg, l'esposizione al metabolita attivo è stata superiore rispetto all'esposizione riscontrata nel gruppo trattato con clopidogrel 300 mg/75mg. Inoltre, l'IPA è stata del 32% (24 ore) e del 61% (giorno 5), un valore superiore a quello osservato nel gruppo di metabolizzatori lenti trattati con un regime posologico di

300mg/75 mg ed è stata simile a quella degli altri gruppi di metabolizzatori del CYP2C19 trattati con un regime posologico di 300mg/75mg. I risultati provenienti dagli studi clinici non hanno stabilito un dosaggio appropriato per questa popolazione di pazienti.

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

L'influenza del genotipo CYP2C19 sui risultati clinici nei pazienti trattati con clopidogrel non è stata valutata in studi clinici prospettici, randomizzati e controllati. Tuttavia, esistono un certo numero di analisi retrospettive al fine di valutare questo effetto nei pazienti trattati con clopidogrel per i quali esistono risultati sul genotipo: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (N=227), TRITON-TIMI 38 (N=1477) e ACTIVE-A (n=601), ed un certo numero di studi di coorte pubblicati.

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

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

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

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

Popolazioni speciali

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

Insufficienza renale

Dopo dosi giornaliere ripetute di 75 mg/die di clopidogrel in soggetti con grave disfunzione renale (clearance della creatinina da 5 a 15 ml/min) l'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da ADP era più bassa (25%) di quella osservata in soggetti sani, tuttavia il prolungamento del tempo di sanguinamento era simile a quello osservato in soggetti sani che avevano ricevuto 75 mg/die di clopidogrel. In aggiunta la tollerabilità clinica è stata buona in tutti i pazienti.

Insufficienza epatica

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

Razza

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

effetto sugli enzimi metabolici epatici. 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 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:

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa (E463)
Crospovidone (tipo A)
Olio di ricino idrogenato
Sodio laurilsolfato

Rivestimento:

Lattosio monoidrato
Ipromellosa (E464)
Titanio diossido (E 171)
Macrogol 4000
Ferro ossido rosso(E172)
Ferro ossido giallo(E172)
Lacca di alluminio indaco carminio (E 132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

Per il formato in flaconi HDPE; la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per:

- Flacone da 30 compresse: 30 giorni
- Flacone da 100 compresse: 100 giorni

Alla fine di questo periodo, qualsiasi compressa rimasta deve essere eliminata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister perforati con pellicola da sollevare in alluminio/alluminio a dose singola, blister perforati in alluminio/alluminio a dose singola e flaconi HDPE con chiusura in polipropilene o con chiusura in polipropilene a prova di bambino e essiccante in gel di silice.

- I blister perforati con pellicola da sollevare contengono 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 o 100x1 compressa rivestita con film.
- I blister perforati contengono 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 o 100x1 compressa rivestita con film.
- I flaconi contengono 30 o 100 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/10/649/001-016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

16.06.2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
HU-4042 Debrecen
Ungheria

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park
Eastbourne
BN22 9AG East Sussex
Regno Unito

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
The Netherlands

TEVA Santé SA
Rue Bellocier
89107 Sens
Francia

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul portale web dei medicinali europei

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

- **Piano di gestione del rischio**

Non applicabile

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA dei blister con pellicola da sollevare (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 o 100x1 compressa rivestita con film)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopidogrel Teva Pharma 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 bromidrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

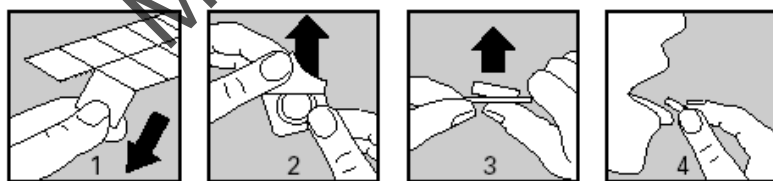
4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14x1 compressa rivestita con film
28x1 compressa rivestita con film
30x1 compressa rivestita con film
50x1 compressa rivestita con film
84x1 compressa rivestita con film
90x1 compressa rivestita con film
100x1 compressa rivestita con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.



1. Separi un alveolo del blister dal resto della striscia strappando con cura lungo le perforazioni che lo circondano.
2. Rimuova con attenzione la base protettiva
3. Spinga fuori la compressa
4. Introduca la compressa in bocca e la ingerisca con acqua o altro liquido

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

Teva Pharma 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 Pharma B.V. 75 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 o 100x1 compresse rivestite con film)
--

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg compresse rivestite con film
clopidogrel

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

Teva Pharma B.V.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA dei blister (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 o 100x1 compressa rivestita con film)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopidogrel Teva Pharma 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 bromidrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14x1 compressa rivestita con film
28x1 compressa rivestita con film
30x1 compressa rivestita con film
50x1 compressa rivestita con film
84x1 compressa rivestita con film
90x1 compressa rivestita con film
100x1 compressa rivestita con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

Teva Pharma 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 Pharma B.V. 75 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 o 100x1 compressa rivestita con film)
--

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg compresse rivestite con film
clopidogrel

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

Teva Pharma B.V.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA dei flaconi (30 o 100 compresse rivestite con film)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Clopidogrel Teva Pharma 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 bromidrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

SCAD.

Flacone HDPE da 30 compresse:

Eliminare 30 giorni dopo la prima apertura

Flacone HDPE da 100 compresse:

Eliminare 100 giorni dopo la prima apertura

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

Teva Pharma 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

Clpidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONE (30 o 100 compresse rivestite con film)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg compresse rivestite con film
clopidogrel
uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

Flacone HDPE da 30 compresse:

Eliminare 30 giorni dopo la prima apertura

Flacone HDPE da 100 compresse:

Eliminare 100 giorni dopo la prima apertura

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

30 compresse rivestite con film

100 compresse rivestite con film

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg compresse rivestite con film clopidogrel

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

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

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

1. Che cos'è Clopidogrel Teva Pharma e a che cosa serve

Clopidogrel Teva Pharma B.V. contiene clopidogrel e appartiene a un gruppo di medicinali chiamati antiaggreganti piastrinici. Agisce impedendo l'aggregazione di alcune particelle presenti nel sangue (dette "piastrine") in coaguli sanguigni, che possono bloccare l'afflusso di sangue a parti importanti del corpo, inclusi cuore e cervello.

Se lei soffre di indurimento delle arterie ("aterosclerosi"), il rischio di formazione di coaguli di sangue nei vasi sanguigni è maggiore. Negli adulti Clopidogrel Teva Pharma B.V. riduce il rischio di formazione dei coaguli con conseguente riduzione del rischio di disturbi gravi quali arresto cardiaco e ictus.

Le è stato prescritto Clopidogrel Teva Pharma B.V. perché:

- Lei presenta indurimento delle arterie e recentemente ha avuto un attacco cardiaco, ictus o soffre di un disturbo chiamato "arteriopatia periferica" (malattia dei vasi sanguigni ad eccezione di quelli cerebrali e cardiaci).
- 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 usata per alleviare il dolore e ridurre la febbre, come anche per prevenire la coagulazione del sangue).
- lei ha il battito cardiaco irregolare, una condizione chiamata "fibrillazione atriale", e non può assumere medicinali noti come "anticoagulanti orali" (antagonisti della vitamina K) che prevengono la formazione di nuovi coaguli e lo sviluppo di quelli già esistenti. Le sarà stato detto che gli "anticoagulanti orali" sono più efficaci dell'acido acetilsalicilico o dell'uso combinato di Clopidogrel Teva Pharma B.V. e di acido acetilsalicilico nel trattamento di questa condizione. Se lei non può assumere "anticoagulanti orali" e non ha un rischio di sanguinamento maggiore, il medico potrebbe averle prescritto Clopidogrel Teva Pharma B.V. più acido acetilsalicilico

2. Cosa deve sapere prima di prendere Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Non prenda Clopidogrel Teva Pharma B.V.

- Se è allergico (ipersensibile) al clopidogrel o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se soffre di una grave malattia al fegato.
- Se soffre di un altro disturbo che sta causando sanguinamento, ad esempio un'ulcera gastrica o una emorragia in una zona del cervello.
- Se ritiene che uno di questi casi la riguardi, o se ci fossero dubbi in proposito, consulti il medico prima di usare Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Avvertenze e precauzioni

Prima di iniziare ad usare questo medicinale, informi il medico se:

- Corre un rischio maggiore di sanguinamento. Per esempio:
 - o Se recentemente è stato ferito in modo grave
 - o Se recentemente ha subito un intervento oppure sta per subirne uno (compreso uno di chirurgia dentaria)
 - o Se soffre di un disturbo ematico che potrebbe portare a sanguinamento interno
 - o Se soffre di una qualsiasi altra malattia che potrebbe portare a un sanguinamento interno (ad es. ulcera gastrointestinale o ferite intraoculari)
- Ha avuto un coagulo in un'arteria del cervello (ictus ischemico) che si è verificato negli ultimi sette giorni
- Ha malattie del fegato o del rene.
- Se ha avuto un'allergia o una reazione a qualsiasi medicinale usato per trattare la sua malattia

Mentre sta prendendo Clopidogrel Teva Pharma 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 (nota come Porpora Trombotica Trombocitopenica) che include alterazione del comportamento, cefalea, coma, disturbi visivi, crisi epilettiche, insufficienza renale, febbre, stanchezza estrema, debolezza o sanguinamento nello stomaco, nell'intestino o nella cute (compresa la comparsa di piccole macchie rosse e estese aree contuse) (vedere paragrafo "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 "Possibili effetti indesiderati")
- Il medico potrebbe prescriverle le analisi del sangue

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale ai bambini perché non è efficace.

Altri medicinali e Clopidogrel Teva Pharma B.V.

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

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- Anticoagulanti orali (medicinali orali utilizzati per bloccare la coagulazione del sangue) come warfarin. L'assunzione combinata con Clopidogrel Teva Pharma B.V. non è raccomandata.
- Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (medicinali utilizzati per bloccare la coagulazione del sangue). Per esempio abciximab, eptifibatide o tirofiban.
- Eparina (medicinale utilizzato per prevenire la coagulazione del sangue)
- omeprazolo, esomeprazolo o cimetidina, medicinali usati per trattare problemi di stomaco,
- Medicinali utilizzati per dissolvere i coaguli sanguigni (ad es. alteplasi e streptochinasi).

- Medicinali antinfiammatori non steroidei (usati per trattare gli stati infiammatori dolorosi delle articolazioni o dei muscoli). Ad es. ibuprofene, diclofenac e meloxicam.
- Un inibitore di pompa protonica (ad esempio omeprazolo) per problemi di stomaco.
- Fluconazolo, voriconazolo, ciprofloxacina o cloramfenicolo, medicinali per trattare le infezioni batteriche e fungine.
- Carbamazepina o oxcarbazepina, medicinali per trattare alcune forme di epilessia.
- Ticlopidina, altri agenti antiplastrinici.
- un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (compreso ma non limitato a fluoxetina o fluvoxamina), medicinali normalmente utilizzati per trattare la depressione,
- moclobemide, medicinale usato per trattare la depressione.

L'assunzione combinata di Clopidogrel Teva Pharma B.V. con questi medicinali può portare ad un aumentato rischio di sanguinamento.

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 usata 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.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. con cibi e bevande

Può assumere Clopidogrel Teva Pharma B.V. con o senza cibo.

Gravidanza e allattamento

È preferibile non usare questo medicinale durante la gravidanza.

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

Si consiglia di non allattare durante l'assunzione di questo medicinale.

Se sta allattando o intende allattare, si rivolga al medico prima di assumere questo medicinale.

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

E' improbabile che Clopidogrel Teva Pharma B.V. alteri la capacità di guidare o utilizzare macchinari.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. contiene lattosio

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

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

3. Come prendere Clopidogrel Teva Pharma B.V.

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

La dose raccomandata è una compressa da 75 mg al giorno, da ingerire con un bicchiere d'acqua o altro liquido. Deve assumere il medicinale con regolarità, ogni giorno alla stessa ora. Può assumerlo con o senza cibo.

Se lei ha avuto un grave dolore al petto (angina instabile o attacco cardiaco), il medico può darle 300 mg di Clopidogrel Teva Pharma B.V. una volta all'inizio del trattamento. Successivamente, la dose abituale è una compressa di 75 mg di Clopidogrel Teva Pharma B.V. al giorno.

Deve continuare a prendere Clopidogrel Teva Pharma B.V. per tutto il tempo che le è stato prescritto dal medico.

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

Se lei (o qualcun altro) ingerisce più compresse insieme, o se pensa che un bambino abbia ingerito una o più compresse, contatti immediatamente il più vicino pronto soccorso o il medico. Un sovradosaggio può aumentare il rischio di sanguinamento. Porti con sé all'ospedale o dal medico questo foglio illustrativo, le eventuali compresse rimaste e il contenitore, in modo che si sappia esattamente quali compresse sono state consumate.

Se dimentica di prendere Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Se dimentica di prendere una dose di Clopidogrel Teva Pharma B.V. e se ne accorge entro 12 ore dalla dose dimenticata, prenda subito la compressa e poi prenda la successiva compressa all'ora abituale.

Se dimentica di prendere una dose di Clopidogrel Teva Pharma B.V. ma se accorge dopo 12 ore dalla dose dimenticata, salti la dose dimenticata e prenda la successiva compressa all'ora abituale. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

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

Non interrompa il trattamento con Clopidogrel Teva Pharma B.V. senza prima consultare il medico.

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi. Contatti subito il medico se accusa uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- Febbre, segni di infezione (ad es. mal di gola), pallore o grave senso di debolezza. Questi effetti possono essere dovuti a una diminuzione di alcune cellule del sangue
- Alterazione del comportamento, cefalea, coma, disturbi visivi, crisi epilettiche, insufficienza renale, febbre, stanchezza estrema, debolezza o sanguinamento nello stomaco, nell'intestino o nella cute (compresa la comparsa di piccole macchie rosse e estese aree contuse). Questo potrebbe indicare che soffre di una grave malattia chiamata porpora trombotica trombocitica (disturbo raro del sistema di coagulazione del sangue che provoca la formazione di coaguli di sangue multipli in tutto il corpo)
- Segni di disturbi al fegato come ingiallimento della pelle e/o degli occhi (ittero), con o senza sanguinamento che appare sotto la pelle come puntini rossi, e/o confusione (vedere paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni")
- Gonfiore nella bocca o disturbi della pelle quali rash, prurito, bolle della pelle. Questi possono essere segni di una reazione allergica.

Sanguinamento

L'effetto indesiderato più frequentemente segnalato (colpisce da 1 a 10 pazienti su 100) per i medicinali contenenti clopidogrel è il sanguinamento. Il sanguinamento può comparire come sanguinamento nello stomaco o nell'intestino, contusione, ematoma (sanguinamento anormale o ecchimosi sottopelle), sangue da naso, o sangue nelle urine. In pochi casi sono stati anche segnalati sanguinamento nell'occhio, intracranico, nell'addome, nei polmoni e nelle articolazioni.

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 meccanismo di azione del medicinale. Per tagli e ferite minori (ad es. tagli da rasatura), non si deve preoccupare. Tuttavia, se ha qualsiasi dubbio, se il sanguinamento diventa serio o se ha perdite di sangue da aree insolite del corpo, contatti subito il medico (vedere paragrafo 2 “Avvertenze e precauzioni”).

Sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati.

Effetti indesiderati comuni (possono verificarsi fino a 1 paziente su 10):

- Ecchimosi, ematoma (sanguinamento anomalo sottopelle), sangue da naso, sanguinamento nello stomaco o nell'intestino, aumento del sanguinamento nel sito di iniezione
- Diarrea, dolori addominali, indigestione o mal di stomaco

Effetti indesiderati non comuni (possono verificarsi fino a 1 paziente su 100):

- Cefalea e vertigini
- Sanguinamento prolungato, sanguinamento intracraniale, sanguinamento nell'occhio, sangue nelle urine e/o porpora (puntini rossi sulla pelle causati da sanguinamento sottocutaneo)
- Rash, prurito, sensazioni al tatto non comuni
- Ulcere nello stomaco e nell'intestino tenue, nausea, vomito, costipazione, flatulenza (gas intestinale) e infiammazione dello stomaco con nausea, perdita dell'appetito e malessere dopo i pasti
- Riduzione del numero di piastrine nel sangue, che rende più probabili il sanguinamento o le contusioni
- Patologie del sangue, compresa una riduzione della quantità di globuli bianchi, che rende più probabili le infezioni.

Effetti indesiderati rari (possono verificarsi fino a 1 paziente su 1000):

- Livelli ridotti di alcuni tipi di globuli bianchi (neutropenia), con conseguente aumento del rischio di infezioni.
- Vertigini (stordimento associato a una sensazione di capogiro)
- Sanguinamento addominale

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

- Una malattia grave chiamata porpora trombotica trombocitica (disturbo raro del sistema di coagulazione del sangue che provoca la formazione di coaguli di sangue multipli in tutto l'organismo). I sintomi possono comprendere alterazione del comportamento, cefalea, coma, disturbi visivi, crisi epilettiche, insufficienza renale, febbre, spossatezza, debolezza o sanguinamento gastrico, intestinale o cutaneo (comprese piccole macchie rosse o estese aree contuse)
- Diminuzione marcata della quantità di alcune cellule del sangue, con aumento del rischio di sanguinamento o contusione, aumento del rischio di infezioni, pallore e grave senso di debolezza
- Reazioni allergiche generalizzate (per esempio, sensazione diffusa di calore con improvviso malessere generale fino a svenimento), difficoltà respiratoria, rigonfiamento o infiammazione della bocca, allergie della pelle, bolle della pelle
- Confusione o allucinazioni
- Alterazioni del gusto
- Dolore alla bocca (stomatite)
- Infiammazione dei vasi sanguigni, diminuzione della pressione del sangue
- Ingiallimento della cute e del bianco degli occhi (ittero)
- Sanguinamento nei polmoni, nella gola, nello stomaco o nell'intestino, intra-addominale o delle articolazioni
- Sanguinamento di ferite post-operatorie o altre gravi sanguinamenti
- Forte dolore addominale, con o senza dolore alla schiena, dolore delle articolazioni e dolore muscolare
- Diarrea
- Febbre

- Variazioni dei livelli di alcune sostanze nel sangue o nelle urine. Tale disturbo è rilevabile mediante esami del sangue o delle urine.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Clopidogrel Teva Pharma B.V.

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

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza riportata sull'astuccio esterno, sul flacone o sul blister dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Flaconi HDPE da 30 compresse:

Eliminare qualsiasi compressa rimasta 30 giorni dopo la prima apertura del flacone.

Flaconi HDPE da 100 compresse:

Eliminare qualsiasi compressa rimasta 100 giorni dopo la prima apertura del flacone.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Clopidogrel Teva Pharma B.V.

- Il principio attivo è clopidogrel. Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di clopidogrel (come bromidrato).
- Gli eccipienti del nucleo della compressa sono (vedere paragrafo 2 "Clopidogrel Teva Pharma B.V. contiene lattosio" e "Clopidogrel Teva Pharma B.V. contiene olio di ricino idrogenato"), lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa (E463), crospovidone (Tipo A), olio di ricino idrogenato e sodio laurilsolfato e quelli del rivestimento con film sono lattosio monoidrato, ipromellosa (E464), titanio diossido (E171), macrogol 4000, ferro ossido rosso (E172), ferro ossido giallo (E172), lacca di alluminio, contenente indaco carminio (E132).

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

- Le compresse rivestite con film sono compresse da rosa chiaro a rosa, rivestite con film, a forma di capsula. Su un lato della compressa è inciso "C75". L'altro lato della compressa è liscio.
- Clopidogrel Teva Pharma B.V. è disponibile in blister perforati con pellicola da sollevare di alluminio/alluminio contenenti 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 o 100x1 compresse, in blister perforati di alluminio/alluminio contenenti 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 o 100x1 compresse o in flaconi HDPE con chiusura in polipropilene o con chiusura in polipropilene a prova di bambino e essicante in gel di silice, contenenti 30 o 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Si prega di notare che le istruzioni su come rimuovere le compresse dalla striscia del blister sono riportate sul cartone esterno dei blister con pellicola da sollevare.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Produttore:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen,
Ungheria

TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park,
Eastbourne,
East Sussex,
BN22 9AG,
Regno Unito

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

TEVA Santé SA,
Rue Bellocier,
89107 Sens,
Francia

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.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 731 402 02

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

L-Irlanda
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

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

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)51 321 740

Ísland

Finnland
ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 02891798 1

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs - GmbH
Tel: +43 1 97007-0

Polska

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

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 21 476 75 50

România

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

Slovenija

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

Slovenska republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 (0) 1977 628500

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il MM/AAAA

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