

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CLOPIDOGREL EUROGENERICI 75 mg compresse rivestite con film

1. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di clopidogrel.

Eccipienti: Ogni compressa contiene 5,0 mg di olio di ricino idrogenato, 177,36 mg di lattosio e 1,2 mg di butilidrossianisolo.

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

2. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Clopidogrel Eurogenerici è disponibile in forma di compresse rivestite con film, rotonde e di colore rossastro.

3. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Il 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 giorni), ictus ischemico (da 7 giorni fino a meno di 6 mesi) o arteriopatia periferica comprovata.

Per ulteriori informazioni si consulti il paragrafo 5.1.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

- Adulti ed anziani

Il clopidogrel deve essere somministrato in dose singola giornaliera di 75 mg durante o lontano dai pasti.

- Farmacogenetica

Uno stato di scarsa metabolizzazione del CYP2C19 è associato ad una risposta ridotta al clopidogrel. Deve essere ancora determinato lo schema posologico ottimale per i metabolizzatori lenti (vedere paragrafo 5.2).

- Pazienti pediatrici

La sicurezza e l'efficacia del clopidogrel nei bambini e negli adolescenti non sono state ancora accertate.

- Compromissione renale

L'esperienza terapeutica in pazienti con compromissione della funzione renale è limitata (vedere paragrafo 4.4).

- Compromissione 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.
- Grave compromissione epatica.
- Sanguinamento patologico attivo come ad esempio in presenza di ulcera peptica o di emorragia intracranica.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

A causa del rischio di sanguinamento e di effetti indesiderati di tipo ematologico, l'esecuzione di un esame emocromocitometrico e/o di altri esami appropriati deve subito essere presa in considerazione ogni volta si

presentino sintomi clinici che suggeriscono sanguinamento durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8). Così come per altri farmaci antiaggreganti piastrinici, il clopidogrel deve essere usato con cautela in 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 altri farmaci antinfiammatori non steroidei 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 raccomandata dato che può determinare l'aumento dell'intensità dei sanguinamenti (vedere paragrafo 4.5).

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

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

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

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

Farmacogenetica:

In base ai dati disponibili in letteratura, i pazienti la cui funzione CYP2C19 risulta geneticamente ridotta mostrano una minore esposizione sistemica al metabolita attivo del clopidogrel ed una ridotta risposta antiaggregante piastrinica, e generalmente manifestano maggiori livelli di eventi cardiovascolari in seguito a infarto del miocardio, rispetto ai pazienti con normale funzione CYP2C19 (vedere paragrafo 5.2).

Dato che il clopidogrel viene metabolizzato nel suo metabolita attivo in parte tramite CYP2C19, si ritiene che l'impiego di farmaci che inibiscono l'attività di questo enzima determini una riduzione dei livelli farmacologici del metabolita attivo di clopidogrel e una diminuzione dell'efficacia clinica. L'uso concomitante di farmaci che inibiscono il CYP2C19 deve essere scoraggiato (vedere paragrafo 4.5 per una lista degli inibitori del CYP2C19, vedere anche paragrafo 5.2).

Sebbene l'evidenza dell'inibizione del CYP2C19 sia variabile all'interno della classe degli inibitori di pompa protonica, gli studi clinici suggeriscono una possibile interazione tra clopidogrel e tutti i farmaci di questa classe. L'uso concomitante di inibitori della pompa protonica deve pertanto essere evitato a meno che non sia assolutamente necessario. Non vi è alcuna evidenza che altri farmaci che riducono l'acidità gastrica quali gli H2 bloccanti o gli antiacidi interferiscano con attività antiaggregante piastrinica del clopidogrel.

L'esperienza terapeutica con il clopidogrel in pazienti con compromissione della funzione renale è limitata. Il clopidogrel deve essere pertanto usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

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

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, con carenza di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo 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 raccomandata dato che può determinare l'aumento dell'intensità dei sanguinamenti (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa: il 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 che ricevono in concomitanza inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (vedere paragrafo 4.4).

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

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

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

Altre terapie concomitanti:

Dato che il clopidogrel viene metabolizzato nel suo metabolita attivo in parte tramite CYP2C19, si ritiene che l'impiego di farmaci che inibiscono l'attività di questo enzima determini una riduzione dei livelli farmacologici del metabolita attivo del clopidogrel e una diminuzione dell'efficacia clinica. L'uso concomitante di farmaci che inibiscono il CYP2C19 deve essere scoraggiato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

I farmaci che inibiscono il CYP2C19 includono omeprazolo e esomeprazolo, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemide, voriconazolo, fluconazolo, ticlopidina, ciprofloxacina, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina e cloramfenicolo.

Inibitori di Pompa Protonica:

Sebbene l'evidenza dell'inibizione del CYP2C19 sia variabile all'interno della classe degli inibitori di pompa protonica, gli studi clinici suggeriscono una possibile interazione tra il clopidogrel e tutti i farmaci di questa classe. L'uso concomitante di inibitori di pompa protonica deve pertanto essere evitato a meno che non sia assolutamente necessario. Non vi è alcuna evidenza che altri farmaci che riducono l'acidità gastrica quali gli H2 bloccanti o gli antiacidi interferiscano con l'attività antiaggregante piastrinica del clopidogrel.

Molti altri studi clinici sono stati condotti con il clopidogrel ed altri farmaci concomitanti per studiare potenziali interazioni di tipo farmacodinamico e farmacocinetico. Non si sono osservate interazioni farmacodinamiche clinicamente significative quando il clopidogrel veniva somministrato con l'atenololo e la nifedipina da soli o in associazione.

Inoltre l'attività farmacodinamica del clopidogrel non era influenzata in modo significativo dalla somministrazione contemporanea di fenobarbital, cimetidina o estrogeni.

La farmacocinetica della digossina o della teofillina non è stata modificata dalla somministrazione contemporanea del clopidogrel. Gli antiacidi non hanno alterato l'assorbimento del clopidogrel.

I dati provenienti da studi su microsomi epatici umani hanno evidenziato che il metabolita acido carbossilico del clopidogrel potrebbe inibire l'attività del citocromo P450 2C9. Ciò potrebbe potenzialmente portare ad un aumento dei livelli plasmatici di farmaci come fenitoina e tolbutamide e FANS, che sono metabolizzati dal

citocromo P450 2C9. I dati dello studio CAPRIE indicano che la fenitoina e la tolbutamide possono essere somministrati contemporaneamente al clopidogrel in termini di sicurezza.

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

4.6. Gravidanza e allattamento

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

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

Non è noto se il clopidogrel sia escreto nel latte materno umano. Gli studi sugli animali hanno mostrato escrezione di clopidogrel nel latte materno. Come misura precauzionale non si deve continuare l'allattamento durante il trattamento con clopidogrel.

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

Il clopidogrel ha un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

La sicurezza del clopidogrel è stata valutata in più di 42.000 pazienti che hanno partecipato a studi clinici di cui oltre 9.000 trattati per un anno o più. Le reazioni avverse clinicamente rilevanti osservate negli studi CAPRIE, CURE, CLARITY e COMMIT sono discusse di seguito. Nello studio CAPRIE il clopidogrel 75 mg/die è risultato nel complesso comparabile all'ASA 325 mg/die indipendentemente da età, sesso e razza del paziente. In aggiunta all'esperienza degli studi clinici sono state segnalate spontaneamente reazioni avverse.

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

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

Nello studio CURE l'incidenza di eventi di sanguinamento maggiore per clopidogrel + ASA è risultata dose-dipendente per 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, altro tipo) è diminuito durante lo svolgimento dello studio: 0-1 mesi (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 alcun 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 cinque giorni prima dell'intervento (4,4% clopidogrel + ASA vs. 5,3% placebo + ASA). Nei pazienti che sono rimasti in terapia nei cinque giorni precedenti l'intervento di bypass, l'incidenza dell'evento 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 e per 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, l'incidenza complessiva di sanguinamenti maggiori non cerebrali o di sanguinamenti cerebrali è risultata bassa e simile in entrambi i gruppi (0,6% verso 0,5% per il gruppo clopidogrel + ASA e per il gruppo placebo + ASA, rispettivamente).

Le reazioni avverse, osservate negli studi clinici o 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 stimata sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di organi e sistemi, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione sistemica organica	Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$), frequenza 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, 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, capogiri		Alterazioni del senso del gusto
Patologie dell'occhio		Sanguinamento oculare (congiuntivale, oculare, retinico)		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini	
Patologie vascolari	Ematoma			Emorragia grave, emorragia da ferita chirurgica, vasculite e ipotensione.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi			Sanguinamento del tratto respiratorio (emottisi, emorragia polmonare) broncospasmo, polmonite interstiziale.
Patologie gastrointestinali	Emorragia gastrointestinale, diarrea, dolori addominali, dispepsia.	Ulcera gastrica e ulcera duodenale, gastrite, vomito, nausea, stipsi e flatulenza.	Emorragia retroperitoneale	Emorragia gastrointestinale e retroperitoneale ad esito fatale, pancreatite, colite (compresa colite ulcerosa o linfocitaria) stomatite
Patologie epatobiliari				Insufficienza epatica acuta, epatite, test di funzionalità epatica

				anormale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Ecchimosi	Rash, prurito, sanguinamento cutaneo (porpora)		Dermatite bollosa (necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme) angioedema, rash eritematoso, orticaria, eczema, lichene planus.
Patologie del sistema muscolo-scheletrico, del tessuto connettivo e del tessuto osseo				Sanguinamento muscolo scheletrico (emartrosi), artrite, artralgia, mialgia
Patologie renali ed urinarie		Ematuria		Glomerulo nefrite, aumento della creatinemia.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sanguinamento in sede di iniezione			Febbre
Esami diagnostici		Prolungamento del tempo di sanguinamento, diminuzione della conta dei neutrofili e delle piastrine.		

4.9. Sovradosaggio

Il sovradosaggio di clopidogrel può portare al prolungamento del tempo di sanguinamento e a conseguenti complicazioni emorragiche. Nel caso in cui si osservino dei sanguinamenti si dovrà prendere in considerazione una terapia appropriata. Non sono noti antidoti all'attività farmacologica del clopidogrel. Quando fosse richiesta una rapida correzione del prolungamento del tempo di sanguinamento, una trasfusione di piastrine può invertire gli effetti del clopidogrel.

4. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina, codice ATC: B01AC04.

Il clopidogrel è un profarmaco, ed uno dei suoi metaboliti è un inibitore dell'aggregazione piastrinica. Il clopidogrel deve essere metabolizzato dagli enzimi CYP450 per produrre il metabolita attivo che inibisce l'aggregazione piastrinica. Il metabolita attivo del clopidogrel inibisce selettivamente il legame dell'adenosina-difosfato (ADP) al suo recettore piastrinico P2Y₁₂ e di conseguenza inibisce l'attivazione del complesso della glicoproteina GPIIb/IIIa mediata dall'ADP, per cui l'aggregazione piastrinica risulta inibita. A causa del legame irreversibile le piastrine esposte sono influenzate per il resto della loro vita (circa 7-10 giorni) ed il recupero della normale funzione piastrinica avviene ad una velocità proporzionale al ricambio piastrinico. L'aggregazione piastrinica indotta da altri agonisti rispetto all'ADP è inibita anche bloccando l'amplificazione dell'attivazione piastrinica esercitata dal rilascio di ADP.

Poiché il metabolita attivo viene formato dagli enzimi CYP450, alcuni dei quali sono polimorfi o soggetti a inibizione da parte di altri farmaci, non in tutti i pazienti si riscontrerà una adeguata inibizione piastrinica.

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 e il settimo giorno. Allo stato stazionario, il livello medio di inibizione osservato con una dose di 75 mg al giorno era compreso tra 40 e 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 del clopidogrel sono state valutate in 4 studi in doppio cieco che hanno coinvolto più di 80.000 pazienti: lo studio CAPRIE, di confronto tra il clopidogrel e l'ASA, e gli studi CURE, CLARITY e COMMIT di confronti tra il clopidogrel e il placebo, entrambi somministrati in associazione con l'ASA e altre terapie standard.

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

Lo studio CAPRIE è stato condotto su 19.185 pazienti con aterotrombosi manifestatasi con recente infarto miocardico (<35 giorni), recente ictus ischemico (tra 7 giorni e 6 mesi) o arteriopatia periferica comprovata (PAD). I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con il clopidogrel 75 mg/die oppure con l'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 l'ASA per i primissimi giorni seguenti l'infarto miocardico acuto.

Il clopidogrel ha ridotto significativamente l'incidenza di nuovi eventi ischemici (endpoint combinato di infarto miocardico, ictus ischemico e morte vascolare) rispetto all'ASA. Nell'analisi "intention to treat" 939 eventi sono stati osservati nel gruppo clopidogrel e 1020 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 1000 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 alcuna differenza significativa tra il clopidogrel (5,8%) e l'ASA (6,0%).

Nella analisi dei sottogruppi eseguita per patologia qualificante (infarto miocardico, ictus ischemico e PAD) il beneficio è apparso essere più consistente (raggiungendo la significatività statistica a $p=0,003$) nei pazienti arruolati per PAD (in particolar modo per quelli con anamnesi 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 il clopidogrel è stato numericamente inferiore, ma non statisticamente diverso dall'ASA (RRR = -4,0%; IC: da -22,5 a 11,7 [$p=0,639$]). Inoltre un'analisi dei sottogruppi per età ha indicato che il beneficio del clopidogrel nei pazienti con più di 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 si presentavano entro 24 ore dalla comparsa del più recente episodio di dolore toracico o sintomi coerenti con ischemia. I pazienti dovevano presentare o modificazioni ECG compatibili con nuova ischemia o aumento degli enzimi cardiaci o della troponina I o T almeno due volte il limite superiore della norma. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con il clopidogrel (dose di carico 300 mg seguita da 75 mg/die, N=6259) o il placebo (N=6303), entrambi somministrati in associazione con l'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. L'eparina è stata somministrata in più del 90% dei pazienti e la relativa percentuale di sanguinamento tra il clopidogrel e il placebo non è stata significativamente influenzata dalla terapia concomitante con l'eparina.

Il numero di pazienti che ha manifestato l'endpoint primario [morte cardiovascolare, infarto miocardico (IM) o ictus] è stato di 582 (9,3%) nel gruppo trattato con il clopidogrel e di 719 (11,4%) nel gruppo trattato con il placebo, con una riduzione del rischio relativo del 20% (IC 95% di 10%-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 ad angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA) con o senza stent e 10 % quando sono stati sottoposti ad 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 i 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 del 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 1035 (16,5%) nel gruppo trattato con il clopidogrel e di 1187 (18,8%) nel gruppo trattato con il placebo, con una riduzione del rischio relativo del 14% (IC 95% da 6% a 21%, $p=0,0005$) per il gruppo trattato con il clopidogrel.

Questo beneficio è stato principalmente determinato da una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza dell'infarto miocardico [287 (4,6%) nel gruppo trattato con il clopidogrel e 363 (5,8%) nel gruppo trattato con il 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 2172 pazienti (17% della popolazione totale dello studio CURE) che erano stati sottoposti a posizionamento di stent (Stent-CURE), i dati hanno mostrato, comparando il clopidogrel al placebo, una significativa RRR del 26,2% a favore del clopidogrel rispetto al 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 del 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 il 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 del 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 del clopidogrel sono state valutate in 2 studi, CLARITY e COMMIT, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo.

Lo studio CLARITY ha arruolato 3491 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 il clopidogrel (dose di carico di 300 mg, seguita da 75 mg/die, $n=1752$) oppure il placebo ($n=1739$), entrambi in associazione con l'ASA (dose di carico da 150 a 325 mg, seguita da 75-162 mg/die), un farmaco fibrinolitico e, laddove necessario, l'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 angiografia, 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 il 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 del 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 dalla comparsa dei sintomi di sospetto IM, con il supporto di anomalie all'ECG (ad esempio innalzamento del tratto ST, abbassamento del tratto ST oppure blocco di branca sinistro). I pazienti hanno ricevuto il clopidogrel (75 mg/die, $n=22.961$) oppure il placebo ($n=22.891$), in associazione con l'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 che ricevevano fibrinolitici.

Il 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, il clopidogrel viene rapidamente assorbito.

Le concentrazioni plasmatiche massime medie di clopidogrel immodificato (circa 2,2 - 2,5 ng/l dopo una dose orale singola di 75 mg) sono state raggiunte approssimativamente 45 minuti dopo la somministrazione. L'assorbimento è almeno del 50% sulla base dell'escrezione urinaria dei metaboliti del clopidogrel.

Distribuzione

In vitro il clopidogrel ed il suo principale metabolita circolante (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

Il clopidogrel viene ampiamente metabolizzato nel fegato. *In vitro* e *in vivo* il clopidogrel è metabolizzato secondo due vie metaboliche principali: una mediata dalle esterasi che porta all'idrolisi nel suo derivato acido carbossilico inattivo (85% dei metaboliti circolanti), e una mediata da molteplici citocromi P450. Il 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 e CYP2B6. Il metabolita attivo tiolico 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 ¹⁴C, circa il 50% viene escreto nelle urine e circa il 46% nelle feci entro un intervallo di 120 ore dalla somministrazione. Dopo una dose orale singola di 75 mg, il clopidogrel ha un'emivita di circa 6 ore. L'emivita di eliminazione del principale metabolita circolante (inattivo) è di otto ore sia dopo somministrazione di dose singola che ripetuta.

Farmacogenetica

Diversi enzimi polimorfi del CYP450 attivano il clopidogrel. Il CYP2C19 è coinvolto nella formazione sia del metabolita attivo che del metabolita intermedio 2-oxo-clopidogrel. La farmacocinetica e gli effetti antiplastrinici del metabolita attivo del clopidogrel, 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 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 estensivo: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Metabolismo intermedio: CYP2C19*1/*2 o *1/*3	26	29	50
Metabolismo lento: CYP2C19*2/*2, *2/*3 o *3/*3	2	4	14

Ad oggi, l'impatto del genotipo del CYP2C19 sulla farmacocinetica del metabolita attivo del clopidogrel è stato valutato in 227 soggetti da 7 studi. La ridotta attività metabolizzante del CYP2C19 nei metabolizzatori intermedi e lenti 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 maggiore reattività piastrinica residua. Ad oggi, risposte antiplastriniche diminuite a clopidogrel sono state descritte per metabolizzatori intermedi e lenti in 21 studi che hanno coinvolto 4520 soggetti. La differenza relativa nella risposta antiplastrinica fra i gruppi di genotipi, 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 il clopidogrel è stato valutato nelle analisi post hoc di due studi clinici (sottostudi 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 i 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 lento combinati) avevano un tasso più alto di eventi cardiovascolari (morte, infarto miocardico e ictus) o trombosi da stent rispetto ai soggetti con metabolismo estensivo. Nel quinto studio di coorte (n=2208; Simon), un tasso maggiore di eventi è stato osservato solo nei metabolizzatori lenti.

Test di farmacogenetica 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 del clopidogrel.

Popolazioni speciali

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

Compromissione renale

Dopo dosi ripetute di 75 mg/die di clopidogrel in soggetti con disfunzione renale grave (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.

Compromissione epatica

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

Razza

La prevalenza degli alleli del CYP2C19 che portano ad un'attività metabolica ridotta ed 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, l'alterazione dei parametri epatici è stato l'effetto più frequentemente osservato. Ciò si è verificato per dosi superiori di almeno 25 volte alla dose clinica di 75 mg/die somministrata nell'uomo, ed era conseguenza di un effetto sugli enzimi metabolici epatici. Non è stato osservato alcun effetto di clopidogrel sugli enzimi metabolici epatici nell'uomo alle dosi terapeutiche.

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

Non è stato osservato alcun effetto carcinogeno 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).

Il clopidogrel valutato in una serie di studi di genotossicità *in vitro* e *in vivo*, non ha mostrato alcuna attività genotossica.

Il 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 il clopidogrel ha causato un leggero ritardo nello sviluppo della prole. Studi farmacocinetici specifici condotti con clopidogrel radiomarcato 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).

5. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Mannitolo

Lattosio anidro
Cellulosa microcristallina
Silice colloidale anidra
Butilidrossianisolo
Amido, parzialmente pregelatinizzato 1500 (dall'amido di mais)
Ipromellosa
Acido ascorbico
Olio di ricino idrogenato

Rivestimento:

Idrossipropilcellulosa
Ipromellosa
Macrogol 8000
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido rosso (E172)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

2 anni.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce e dall'umidità.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Astucci di cartone contenenti 10, 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 100, 126, 154 o 184 compresse in blister Al/Al o in blister Al/PVC/PVDC o in blister Al/PVC- PE-PVDC.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Speciali precauzioni per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

6. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via D. Scarlatti, 31 – 20124 Milano, Italia

7. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 10 cpr (Al/Al)	AIC n. 039585017/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 14 cpr (Al/Al)	AIC n. 039585029/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 28 cpr (Al/Al)	AIC n. 039585031/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 30 cpr (Al/Al)	AIC n. 039585043/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 56 cpr (Al/Al)	AIC n. 039585056/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 84 cpr (Al/Al)	AIC n. 039585068/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 90 cpr (Al/Al)	AIC n. 039585070/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 98 cpr (Al/Al)	AIC n. 039585082/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 100 cpr (Al/Al)	AIC n. 039585094/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 126 cpr (Al/Al)	AIC n. 039585106/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 154 cpr (Al/Al)	AIC n. 039585118/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 184 cpr (Al/Al)	AIC n. 039585120/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 10 cpr (Al/PVC/PVDC)	AIC n. 039585132/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 14 cpr (Al/PVC/PVDC)	AIC n. 039585144/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 28 cpr (Al/PVC/PVDC)	AIC n. 039585157/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 30 cpr (Al/PVC/PVDC)	AIC n. 039585169/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 56 cpr (Al/PVC/PVDC)	AIC n. 039585171/M

Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 84 cpr (Al/PVC/PVDC)	AIC n. 039585183/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 90 cpr (Al/PVC/PVDC)	AIC n. 039585195/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 98 cpr (Al/PVC/PVDC)	AIC n. 039585207/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 100 cpr (Al/PVC/PVDC)	AIC n. 039585219/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 126 cpr (Al/PVC/PVDC)	AIC n. 039585221/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 154 cpr (Al/PVC/PVDC)	AIC n. 039585233/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 184 cpr (Al/PVC/PVDC)	AIC n. 039585245/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 10 cpr (Al/PVC- PE-PVDC)	AIC n. 039585258/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 14 cpr (Al/PVC- PE-PVDC)	AIC n. 039585260/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 28 cpr (Al/PVC- PE-PVDC)	AIC n. 039585272/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 30 cpr (Al/PVC- PE-PVDC)	AIC n. 039585284/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 56 cpr (Al/PVC- PE-PVDC)	AIC n. 039585296/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 84 cpr (Al/PVC- PE-PVDC)	AIC n. 039585308/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 90 cpr (Al/PVC- PE-PVDC)	AIC n. 039585310/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 98 cpr (Al/PVC- PE-PVDC)	AIC n. 039585322/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 100 cpr (Al/PVC- PE-PVDC)	AIC n. 039585334/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 126 cpr (Al/PVC- PE-PVDC)	AIC n. 039585346/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 154 cpr (Al/PVC- PE-PVDC)	AIC n. 039585359/M
Clopidogrel Eurogenerici 75 mg cpr rivestite con film, 184 cpr (Al/PVC- PE-PVDC)	AIC n. 039585361/M

8. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

15 Aprile 2010

9. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2010