

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopidogrel Pfizer 75 mg compresse rivestite con film

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 75 mg di clopidogrel (come clopidogrel base).
Eccipiente: ogni compressa rivestita con film contiene 175 mg di lattosio.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Comprese biconvesse, rotonde, di colore rosa, rivestite con film, con impresso una "C" su un lato e "75" sull'altro lato.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Clopidogrel è indicato negli adulti per la prevenzione di eventi aterotrombotici in:

- pazienti che soffrono di infarto miocardico (da alcuni giorni a meno di 35 giorni), ictus ischemico (da 7 giorni a meno di 6 mesi) o di arteriopatia periferica accertata.

Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

- **Adulti e anziani**
Clopidogrel deve essere somministrato come dose giornaliera singola di 75 mg, con o senza cibo.
- **Farmacogenetica**
Lo stato di metabolizzatore lento del CYP2C19 è associato a una risposta diminuita a clopidogrel. Il regime posologico ottimale per i metabolizzatori lenti deve essere ancora determinato (vedere paragrafo 5.2).
- **Pazienti in età pediatrica**
La sicurezza e l'efficacia di clopidogrel nei bambini e negli adolescenti non sono ancora state stabilite.
- **Compromissione renale**
L'esperienza terapeutica nei pazienti con compromissione renale è limitata (vedere paragrafo 4.4).
- **Compromissione epatica**
L'esperienza terapeutica nei pazienti con epatopatia moderata che possono avere diatesi emorragiche 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 ulcera peptica o emorragia intracranica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

A causa del rischio di sanguinamento e di effetti ematologici indesiderati, la determinazione dell'emocromo e/o altri test appropriati devono essere presi in considerazione tempestivamente, laddove i sintomi clinici suggeriscano il rischio di sanguinamento nel corso del trattamento (vedere paragrafo 4.8). Come con altri antiplateurici, clopidogrel deve essere usato con cautela nei pazienti che possono essere a rischio di sanguinamento aumentato da trauma, chirurgia o altra condizione patologica e nei pazienti che ricevono un trattamento con ASA, eparina, inibitori della glicoproteina IIb/IIIa o farmaci antinfiammatori non steroidei, compresi gli inibitori della Cox-2. I pazienti devono essere seguiti attentamente per rilevare eventuali segni di sanguinamento anche occulto, soprattutto durante le prime settimane di trattamento e/o dopo procedure cardiache invasive o interventi di chirurgia. La somministrazione concomitante di clopidogrel con anticoagulanti orali non è raccomandata, in quanto può aumentare l'intensità dei sanguinamenti (vedere paragrafo 4.5).

Se un paziente deve sottoporsi a chirurgia elettiva e l'effetto antiplateurico non è temporaneamente desiderabile, clopidogrel deve essere sospeso 7 giorni prima dell'intervento chirurgico. I pazienti devono informare medici e dentisti che stanno assumendo clopidogrel prima di programmare qualsiasi intervento chirurgico e prima di prendere qualsiasi nuovo medicinale. Clopidogrel prolunga il tempo di sanguinamento e deve essere usato con cautela nei pazienti con lesioni con propensione al sanguinamento (in particolare gastrointestinali e intraoculari).

I pazienti devono essere informati del fatto che può essere necessario più tempo del solito per arrestare il sanguinamento durante il trattamento con clopidogrel (in monoterapia o in associazione ad ASA) e che devono segnalare al medico qualsiasi sanguinamento insolito (sito o durata).

Molto raramente è stata segnalata porpora trombotica trombocitopenica (TTP) dopo l'uso di clopidogrel, a volte dopo una breve esposizione. Essa è caratterizzata da trombocitopenia e anemia emolitica microangiopatica associata a problemi neurologici, disfunzione renale o a febbre. La TTP è una condizione potenzialmente fatale che richiede un trattamento tempestivo, compresa la plasmaferesi.

In considerazione della mancanza di dati, clopidogrel non può essere raccomandato nei primi 7 giorni dopo un ictus ischemico acuto.

Farmacogenetica: sulla base dei dati in letteratura, i pazienti con funzionalità del CYP2C19 geneticamente ridotta hanno un'esposizione sistemica inferiore al metabolita attivo di clopidogrel e risposte antiplateuriche diminuite; inoltre, generalmente presentano tassi di eventi cardiovascolari più elevati dopo un infarto miocardico rispetto ai pazienti con funzionalità del CYP2C19 nella norma (vedere paragrafo 5.2).

Poiché clopidogrel viene metabolizzato nel suo metabolita attivo in parte dal CYP2C19, l'uso di farmaci che inibiscono l'attività di questo enzima comporterebbe prevedibilmente livelli diminuiti del metabolita attivo di clopidogrel e una riduzione dell'efficacia clinica. L'uso

concomitante di farmaci che inibiscono il CYP2C19 deve essere scoraggiato (vedere paragrafo 4.5 per un elenco degli inibitori del CYP2C19 e vedere anche paragrafo 5.2).

Sebbene l'evidenza dell'inibizione del CYP2C19 vari all'interno della classe di inibitori della pompa protonica, studi clinici suggeriscono un'interazione tra clopidogrel e probabilmente tutti i farmaci di questa classe. Pertanto, l'uso concomitante di inibitori della pompa protonica deve essere evitato se non assolutamente necessario. Non esiste evidenza del fatto che altri farmaci che riducono l'acido gastrico, come gli H₂-antagonisti o gli antiacidi, interferiscano con l'attività antiplastrinica di clopidogrel.

L'esperienza terapeutica con clopidogrel nei pazienti con compromissione renale è limitata. Pertanto, clopidogrel deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2). L'esperienza nei pazienti con epatopatia moderata che possono avere diatesi emorragiche è limitata. Pertanto, clopidogrel deve essere usato con cautela in questa popolazione (vedere paragrafo 4.2).

Clopidogrel Pfizer contiene lattosio. I pazienti con problemi ereditari rari quali intolleranza al lattosio, carenza di Lapp lattasi oppure malassorbimento di glucosio-galattosio devono evitare di assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Anticoagulanti orali: la somministrazione concomitante di clopidogrel con anticoagulanti orali non è raccomandata, in quanto può aumentare l'intensità dei sanguinamenti (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa: clopidogrel deve essere usato con cautela nei pazienti che possono essere a rischio di sanguinamento aumentato da trauma, interventi chirurgici o altre condizioni patologiche e che ricevono in concomitanza inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (vedere paragrafo 4.4).

Acido acetilsalicilico (ASA): l'ASA non ha modificato l'inibizione mediata da clopidogrel dell'aggregazione piastrinica indotta dall'ADP, ma clopidogrel ha potenziato l'effetto dell'ASA sull'aggregazione piastrinica indotta dal collagene. Tuttavia, la somministrazione giornaliera concomitante di 500 mg di ASA due volte al giorno per un giorno non ha aumentato significativamente il prolungamento del tempo di sanguinamento indotto dall'assunzione di clopidogrel. È possibile un'interazione farmacodinamica tra clopidogrel e acido acetilsalicilico, con il conseguente rischio aumentato di sanguinamento. Pertanto, l'uso concomitante deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia, clopidogrel e ASA sono stati somministrati insieme per un periodo sino a un anno (vedere paragrafo 5.1).

Eparina: in uno studio clinico condotto su soggetti sani, clopidogrel non ha richiesto alcuna modifica della dose di eparina o alterato l'effetto dell'eparina sulla coagulazione. La cosomministrazione di eparina non ha avuto alcun effetto sull'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da clopidogrel. È possibile un'interazione farmacodinamica tra clopidogrel ed eparina, con il conseguente rischio aumentato di sanguinamento. Pertanto, l'uso concomitante deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Trombolitici: la sicurezza della somministrazione concomitante di clopidogrel, trombolitici fibrinospecifici o non fibrinospecifici ed eparine è stata valutata nei pazienti con infarto miocardico acuto. L'incidenza del sanguinamento clinicamente significativo è stata simile a quella osservata quando trombolitici ed eparina vengono somministrati in concomitanza con 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 aumentato la perdita di sangue gastrointestinale occulto. Tuttavia a causa della mancanza di studi d'interazione con altri FANS, attualmente non è chiaro se esista un rischio aumentato di sanguinamento gastrointestinale con tutti i FANS. Di conseguenza, i FANS, compresi gli inibitori della Cox-2 e clopidogrel devono essere somministrati in concomitanza con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Altra terapia concomitante:

poiché clopidogrel viene metabolizzato nel suo metabolita attivo in parte dal CYP2C19, l'uso di farmaci che inibiscono l'attività di questo enzima comporterebbe prevedibilmente livelli diminuiti del metabolita attivo di clopidogrel e una riduzione 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 comprendono omeprazolo ed esomeprazolo, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemide, voriconazolo, fluconazolo, ticlopidina, ciprofloxacina, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina e cloramfenicolo.

Inibitori della pompa protonica:

sebbene l'evidenza dell'inibizione del CYP2C19 vari all'interno della classe di inibitori della pompa protonica, studi clinici suggeriscono un'interazione tra clopidogrel e probabilmente tutti i farmaci di questa classe. Pertanto, l'uso concomitante di inibitori della pompa protonica deve essere evitato se non assolutamente necessario. Non esiste evidenza del fatto che altri farmaci che riducono l'acido gastrico, come gli H₂-antagonisti o gli antiacidi, interferiscano con l'attività antiplastrinica di clopidogrel.

Sono stati condotti numerosi altri studi clinici con clopidogrel e altri medicinali somministrati in concomitanza, per studiare il potenziale di interazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche. Non è stata osservata alcuna interazione farmacodinamica clinicamente significativa quando clopidogrel è stato somministrato in concomitanza con atenololo, nifedipina o con atenololo e nifedipina. Inoltre, l'attività farmacodinamica di clopidogrel non è stata influenzata significativamente dalla somministrazione concomitante di fenobarbitale, cimetidina o estrogeno.

La farmacocinetica di digossina o teofillina non è stata modificata dalla somministrazione concomitante di clopidogrel. Gli antiacidi non modificano l'entità dell'assorbimento di clopidogrel.

I dati di studi condotti con microsomi epatici umani indicano che l'acido carbossilico, metabolita di clopidogrel, potrebbe inibire l'attività del citocromo P450 2C9. Questo potrebbe provocare un aumento dei livelli plasmatici di medicinali come fenitoina e tolbutamide e dei FANS, che vengono metabolizzati dal citocromo P450 2C9. I dati dello studio CAPRIE indicano che fenitoina e tolbutamide possono essere somministrati in concomitanza a clopidogrel con sicurezza.

A parte le informazioni sulle interazioni con medicinali specifici descritte sopra, non sono stati condotti studi di interazione con clopidogrel e alcuni dei medicinali comunemente somministrati nei pazienti affetti da malattia aterotrombotica. Tuttavia, i pazienti inclusi negli studi clinici con clopidogrel hanno ricevuto in concomitanza diversi medicinali compresi diuretici, betabloccanti, ACE-inibitori, calcioantagonisti, ipocolesterolemizzanti, vasodilatatori coronarici, antidiabetici (inclusa l'insulina), antiepilettici e antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa senza evidenza di interazioni avverse clinicamente significative.

4.6 Gravidanza e allattamento

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

Studi condotti su animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Non è noto se clopidogrel venga escreto nel latte materno umano. Studi condotti su animali hanno dimostrato l'escrezione di clopidogrel nel latte materno. Come misura precauzionale, l'allattamento al seno non deve essere proseguito durante il trattamento con Clopidogrel Pfizer.

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

Clopidogrel esercita un'influenza nulla o trascurabile sulla guida e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Clopidogrel è stato valutato per la sicurezza per un periodo di tempo pari o superiore a 1 anno. Le reazioni avverse clinicamente rilevanti osservate negli studi CAPRIE sono discusse di seguito. Complessivamente, clopidogrel 75 mg/die è stato paragonabile ad ASA 325 mg/die nello studio CAPRIE a prescindere da età, sesso e razza. Oltre all'esperienza degli studi clinici, sono state segnalate spontaneamente reazioni avverse.

Il sanguinamento è la reazione più comune segnalata sia negli studi clinici, sia nell'esperienza post-marketing ed è stato principalmente riferito durante il primo mese di trattamento.

Nello studio CAPRIE, nei pazienti trattati con clopidogrel o ASA l'incidenza generale di qualsiasi sanguinamento è stata del 9,3%. L'incidenza dei casi gravi è stata dell'1,4% per clopidogrel e dell'1,6% per ASA.

Le reazioni avverse che si sono verificate durante studi clinici o che sono state segnalate spontaneamente sono presentate nella tabella seguente. La loro frequenza viene definita mediante le seguenti convenzioni: 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 ($< 1/10.000$). Nell'ambito di ogni classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse al farmaco sono elencate in ordine di gravità decrescente.

Classificazione Organo Sistema	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, compresa neutropenia grave	Porpora trombotica trombocitopenia (TTP) (vedere paragrafo 4.4), anemia aplastica, pancitopenia, agranulocitosi, trombocitopenia grave, granulocitopenia, anemia

Disturbi del sistema immunitario				Malattia da siero; reazioni anafilattoidi
Disturbi psichiatrici				Allucinazioni, stato confusionale
Patologie del sistema nervoso		Sanguinamento intracranico (sono stati segnalati alcuni casi con esito fatale), cefalea, parestesie, capogiri		Alterazioni del gusto
Patologie dell'occhio		Sanguinamento oculare (congiuntivale, oculare, retinico)		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini	
Patologie vascolari	Ematoma			Grave emorragia, emorragia dell'incisione operatoria, vasculite, ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi			Sanguinamento delle vie aeree (emottisi, emorragia polmonare), broncospasmo, polmonite interstiziale
Patologie gastrointestinali	Emorragia gastrointestinale, diarrea, dolore addominale, dispepsia	Ulcera gastrica e ulcera duodenale, gastrite, vomito, nausea, stipsi, flatulenza	Emorragia retroperitoneale	Emorragia gastrointestinale e retroperitoneale con esito fatale, pancreatite, colite (compresa la colite ulcerativa o linfocitica), stomatite
Patologie epatobiliari				Insufficienza epatica acuta, epatite, test di funzionalità epatica anomalo

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Ecchimosi	Rash, prurito, sanguinamento della pelle (porpora)		Dermatite bollosa (necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens Johnson, eritema multiforme), angioedema, rash eritematoso, orticaria, eczema, lichene planus
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa				Sanguinamento muscoloscheletrico (emartrosi), artrite, artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie		Ematuria		Glomerulonefrite, creatininemia aumentata
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sanguinamento nel sito di iniezione			Febbre
Indagini		Tempo di sanguinamento prolungato, conta dei neutrofili diminuita, conta delle piastrine diminuita		

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio dopo la somministrazione di clopidogrel può provocare un tempo di sanguinamento prolungato e conseguenti complicanze da sanguinamento. Prendere in considerazione una terapia appropriata se si osservano sanguinamenti. Non è stato trovato alcun antidoto all'attività farmacologica di clopidogrel. Se è necessaria una correzione tempestiva del tempo di sanguinamento prolungato, la trasfusione di piastrine può invertire gli effetti di clopidogrel.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori dell'aggregazione piastrinica, esclusa eparina. Codice ATC: B01AC04.

Clopidogrel è un profarmaco, uno dei cui 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 di adenosina difosfato (ADP) con il suo recettore piastrinico P2Y₁₂ e la successiva attivazione mediata da ADP del complesso della glicoproteina IIb/IIIa, ostacolando quindi l'aggregazione piastrinica. Grazie al legame irreversibile, le piastrine esposte sono interessate da questa condizione per il resto della loro vita (circa 7-10 giorni) e il recupero della normale funzione piastrinica avviene a una velocità coerente con il ricambio piastrinico. L'aggregazione piastrinica indotta da agonisti diversi da ADP viene inibita anche bloccando l'amplificazione dell'attivazione piastrinica attraverso l'ADP rilasciata.

Poiché il metabolita attivo si forma mediante enzimi del CYP450, alcuni dei quali sono polimorfici o soggetti a inibizione da parte di altri farmaci, non tutti i pazienti hanno un'adeguata inibizione piastrinica.

Dosi ripetute di 75 mg al giorno hanno prodotto un'inibizione sostanziale dell'aggregazione piastrinica indotta da ADP dal primo giorno; questo effetto è aumentato progressivamente e ha raggiunto lo steady state tra il Giorno 3 e il Giorno 7. Allo steady state, il livello di inibizione medio osservato con una dose di 75 mg al giorno è stato tra il 40% e il 60%. L'aggregazione piastrinica e il tempo di sanguinamento sono gradualmente tornati ai valori del basale, generalmente nell'arco di 5 giorni dopo la sospensione del trattamento.

La sicurezza e l'efficacia di clopidogrel sono state valutate in 4 studi in doppio cieco che hanno coinvolto oltre 80.000 pazienti: lo studio CAPRIE, un confronto di clopidogrel con ASA.

Infarto miocardico (IM) recente, ictus recente o arteriopatia periferica accertata

Lo studio CAPRIE ha incluso 19.185 pazienti affetti da aterotrombosi manifestatasi sotto forma di infarto miocardico recente (<35 giorni), ictus ischemico recente (tra 7 giorni e 6 mesi) o arteriopatia periferica accertata (PAD). I pazienti sono stati randomizzati a clopidogrel 75 mg/die o ASA 325 mg/die e sono stati seguiti per un periodo da 1 a 3 anni. Nel sottogruppo con infarto miocardico, la maggior parte dei pazienti ha ricevuto ASA per i primi giorni dopo l'infarto miocardico acuto.

Clopidogrel ha ridotto significativamente l'incidenza di nuovi eventi ischemici (endpoint combinato di infarto miocardico, ictus ischemico e decesso vascolare) a confronto con ASA. Nell'analisi intention-to-treat, sono stati osservati 939 eventi nel gruppo trattato con clopidogrel e 1.020 eventi con ASA (riduzione del rischio relativo (RRR) dell'8,7% [IC al 95%: da 0,2 a 16,4]; p = 0,045), corrispondente a 10 per 1.000 pazienti trattati per 2 anni [IC: da 0 a 20], con la prevenzione di nuovi eventi ischemici negli altri pazienti. L'analisi della mortalità totale come endpoint secondario non ha mostrato alcuna differenza significativa tra clopidogrel (5,8%) e ASA (6,0%).

In un'analisi di sottogruppi per condizione qualificante (infarto miocardico, ictus ischemico e PAD), il beneficio è risultato maggiore (con significatività statistica a p = 0,003) nei pazienti arruolati per PAD (soprattutto quelli che avevano avuto una storia di infarto miocardico) (RRR = 23,7%; IC: da 8,9 a 36,2) e più debole (non significativamente diverso da ASA) nei pazienti con ictus (RRR = 7,3%; IC: da -5,7 a 18,7 [p=0,258]). Nei pazienti che sono stati arruolati nella sperimentazione esclusivamente sulla base di un infarto miocardico recente, 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, un'analisi di sottogruppi per età ha suggerito

che il beneficio di clopidogrel nei pazienti di età superiore ai 75 anni è stato inferiore a quello osservato nei pazienti ≤ 75 anni.

Poiché la sperimentazione CAPRIE non aveva la potenza necessaria per valutare l'efficacia di sottogruppi singoli, non è chiaro se le differenze della riduzione del rischio relativo tra condizioni qualificanti siano reali o il risultato del caso.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo dosi orali singole e ripetute di 75 mg al giorno, clopidogrel viene assorbito rapidamente. Livelli di picco medi di clopidogrel inalterato nel plasma (ca. 2,2-2,5 ng/ml dopo una singola dose orale di 75 mg) sono stati registrati circa 45 minuti dopo la somministrazione. L'assorbimento è almeno del 50% sulla base dell'escrezione urinaria dei metaboliti di clopidogrel.

Distribuzione

Clopidogrel e il principale metabolita in circolo (inattivo) si legano reversibilmente *in vitro* alle proteine del plasma umane (rispettivamente per il 98% e il 94%). Il legame è non saturabile *in vitro* ad un range di concentrazione ampio.

Metabolismo

Clopidogrel viene ampiamente metabolizzato dal fegato. *In vitro* e *in vivo*, clopidogrel viene metabolizzato in base ai due principali percorsi metabolici: uno mediato da esterasi con conseguente idrolisi nel suo derivato inattivo, l'acido carbossilico (l'85% dei metaboliti in circolo), e uno mediato da citocromi P450 multipli. Clopidogrel viene prima metabolizzato ad un metabolita intermedio, 2-oxo-clopidogrel. Il metabolismo successivo del metabolita intermedio 2-oxo-clopidogrel comporta la formazione del metabolita attivo, un derivato tiolico di clopidogrel. *In vitro*, questo percorso metabolico è mediato da CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 e CYP2B6. Il metabolita tiolico attivo che è stato isolato *in vitro* si lega rapidamente e irreversibilmente ai recettori per le piastrine, inibendo così l'aggregazione piastrinica.

Eliminazione

Dopo una dose orale di clopidogrel marcato con ^{14}C nell'uomo, circa il 50% è stato escreto nelle urine e circa il 46% nelle feci in un intervallo di 120 ore dopo la somministrazione. Dopo una singola dose orale di 75 mg, clopidogrel ha un'emivita di circa 6 ore. L'emivita di eliminazione del metabolita principale in circolo (inattivo) è stata di 8 ore dopo la somministrazione di dosi singole e ripetute.

Farmacogenetica

Diversi enzimi polimorfici del CYP450 attivano clopidogrel. Il CYP2C19 è coinvolto nella formazione sia del metabolita attivo, sia del metabolita intermedio 2-oxo-clopidogrel. La farmacocinetica del metabolita attivo di clopidogrel e gli effetti antiplastrinici misurati mediante test di aggregazione piastrinica *ex vivo* sono diversi a seconda del genotipo del CYP2C19. L'allele CYP2C19*1 corrisponde a un metabolismo totalmente funzionante, mentre gli alleli CYP2C19*2 e CYP2C19*3 corrispondono a un metabolismo ridotto. Gli alleli CYP2C19*2 e CYP2C19*3 sono responsabili per l'85% degli alleli a funzionalità ridotta nei bianchi e per il 99% negli asiatici. Altri alleli associati al metabolismo ridotto sono CYP2C19*4, *5, *6, *7 e *8, ma questi sono meno frequenti nella popolazione generale. Le frequenze pubblicate per i fenotipi e genotipi del CYP2C19 comuni sono elencate nella tabella seguente.

Frequenza dei fenotipi e dei genotipi del CYP2C19
Frequenza (%)

	Bianchi (n=1356)	Neri (n=966)	Cinesi (n=573)
Metabolismo completo: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Metabolismo intermedio: CYP2C19*1/*2 oppure *1/*3	26	29	50
Metabolismo lento: CYP2C19*2/*2, *2/*3 oppure *3/*3	2	4	14

Ad oggi, l'impatto del genotipo CYP2C19 sulla farmacocinetica del metabolita attivo di clopidogrel è stato valutato in 227 soggetti sulla base di 7 studi relazionati. Il metabolismo ridotto del CYP2C19 nei metabolizzatori intermedi e lenti ha diminuito la C_{max} e l'AUC del metabolita attivo del 30-50% dopo dosi di carico di 300 o 600 mg e dosi di mantenimento di 75 mg. Un'esposizione inferiore del metabolita attivo comporta una minore inibizione piastrinica o una maggiore reattività piastrinica residua. Ad oggi, le risposte antiplastriniche diminuite a clopidogrel per i metabolizzatori intermedi e lenti sono state descritte in 21 studi relazionati, condotti su 4.520 soggetti. La differenza relativa della risposta antiplastrinica tra i gruppi di genotipi varia da uno studio all'altro a seconda del metodo usato per valutare la risposta, ma è generalmente superiore al 30%.

L'associazione tra il genotipo CYP2C19 e l'esito del trattamento con clopidogrel è stata valutata in 2 analisi di sperimentazioni cliniche post-hoc (sottostudi di CLARITY [n=465] e TRITON-TIMI 38 [n=1.477]) e 5 studi di coorte (totale n=6.489). Nello studio CLARITY e in uno degli studi di coorte (n=765, Trenk), i tassi di eventi cardiovascolari non sono stati significativamente diversi per genotipo. Nello studio TRITON-TIMI 38 e in 3 degli studi di coorte (n= 3.516; Collet, Sibbing, Giusti), i pazienti con uno stato di metabolizzatore compromesso (intermedio e lento combinato) hanno avuto un tasso maggiore di eventi cardiovascolari (decesso, infarto miocardico e ictus) o di trombosi da stent a confronto con metabolizzatori completi. Nel quinto studio di coorte (n=2.208; Simon), il tasso di eventi aumentato è stato osservato solo nei metabolizzatori lenti.

I test di farmacogenetica sono in grado di identificare genotipi associati a variabilità nell'attività del CYP2C19.

Possono essere varianti genetiche di altri enzimi del CYP450 con effetti sulla capacità di formare il metabolita attivo di clopidogrel.

Popolazioni speciali

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

Compromissione renale

Dopo dosi ripetute di 75 mg di clopidogrel al giorno in soggetti con grave malattia renale (clearance della creatinina da 5 a 15 ml/min) l'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da ADP è stata inferiore (25%) rispetto a quella osservata in soggetti sani, tuttavia il prolungamento del tempo di sanguinamento è stato simile a quello osservato nei soggetti sani che avevano ricevuto 75 mg di clopidogrel al giorno. Inoltre, la tolleranza clinica è stata buona in tutti i pazienti.

Compromissione epatica

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

Razza

La prevalenza degli alleli del CYP2C19 che comportano un metabolismo del CYP2C19 intermedio e lento varia a seconda della razza/etnia (vedere Farmacogenetica). Sulla base della letteratura, i dati nelle popolazioni asiatiche per valutare l'implicazione clinica della genotipizzazione di questo CYP sugli eventi di outcome clinici sono limitati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Durante studi non clinici nei ratti e nei babbuini, gli effetti osservati più frequentemente sono state alterazioni epatiche. Queste alterazioni si sono verificate a dosi pari ad almeno 25 volte l'esposizione osservata negli umani che ricevono la dose clinica di 75 mg/die e sono state una conseguenza di un effetto sugli enzimi del metabolismo epatico. Non è stato osservato alcun effetto sugli enzimi del metabolismo epatica negli umani che hanno ricevuto clopidogrel alla dose terapeutica.

A dosi molto elevate, è stata inoltre segnalata una scarsa tollerabilità gastrica (gastrite, erosioni gastriche e/o vomito) di clopidogrel nei ratti e nei babbuini.

Non vi è stata alcuna evidenza di effetti cancerogeni con la somministrazione di clopidogrel per 78 settimane ai topi e per 104 settimane ai ratti, se somministrato a dosi fino a 77 mg/kg al giorno (pari ad almeno 25 volte l'esposizione osservata negli umani che ricevono la dose clinica di 75 mg/die).

Clopidogrel è stato testato in una serie di studi di genotossicità *in vitro* e *in vivo* e non ha mostrato alcuna attività genotossica.

Non è stato osservato alcun effetto di clopidogrel sulla fertilità di ratti maschi e femmine e il farmaco non è risultato teratogeno nei ratti o nei conigli. Quando somministrato ai ratti in allattamento, clopidogrel ha provocato un lieve ritardo nello sviluppo della prole. Studi di farmacocinetica specifici condotti con clopidogrel radiomarcato hanno dimostrato che il composto principale o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte. Di conseguenza, non è possibile escludere un effetto diretto (tossicità lieve) o indiretto (bassa palatabilità).

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

mannitolo (E 421),
lattosio anidro,
cellulosa microcristallina,
butilidrossianisolo (E 320),
silice colloidale anidra,
croscarmellosa sodica,
sodio stearilfumarato

Rivestimento:

alcol polivinilico,
talco,
titanio diossido (E 171),
macrogol 3350,
lecitina (di soia),
ferro ossido rosso (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

14, 15, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98 e 100 compresse rivestite con film, confezionate in blister di OPA/alluminio-PVC/alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71
04100 - Latina

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

040897011/M – 14 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
040897023/M – 15 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
040897035/M – 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
040897047/M – 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
040897050/M – 50 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
040897062/M – 50x1 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
040897074/M – 56 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
040897086/M – 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
040897098/M – 84 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
040897100/M – 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
040897112/M – 98 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

040897124/M – 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

5/12/2011

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

12/2011

Agenzia Italiana del Farmaco