

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopidogrel Pfizer Italia 75 mg compresse rivestite con film

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di clopidogrel (come clopidogrel bisolfato).
Eccipienti: ogni compressa rivestita con film contiene lattosio monoidrato 2,8 mg e olio di ricino idrogenato 10 mg.

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film, di colore rosa, rotonde, biconvesse, dai bordi smussati, con impresso "E" su un lato e "34" sull'altro.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- pazienti che soffrono di infarto miocardico (da alcuni giorni fino a meno di 35 giorni), ictus ischemico (da 7 giorni fino a meno di 6 mesi) o di arteriopatia periferica accertata.
- pazienti che soffrono di sindrome coronaria acuta:
 - Sindrome coronaria acuta senza elevazione del segmento ST (angina instabile o infarto miocardico senza onda Q), inclusi quei pazienti che devono sottoporsi al posizionamento di uno stent con un intervento coronarico percutaneo, in combinazione con acido acetilsalicilico (ASA).
 - Infarto miocardico acuto con elevazione del segmento ST, in combinazione con ASA nei pazienti in trattamento medico idonei ad una terapia trombolitica.

Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

- Adulti ed anziani
Clopidogrel Pfizer Italia deve essere somministrato in dose singola giornaliera da 75 mg.

In pazienti che soffrono di sindrome coronaria acuta:

- Nella sindrome coronaria acuta senza elevazione del segmento ST (angina instabile o infarto miocardico senza onda Q), si deve iniziare il trattamento con clopidogrel con una dose di carico singola da 300 mg per poi continuarlo con 75 mg una volta al giorno (in associazione con acido acetilsalicilico (ASA) 75 mg – 325 mg al giorno). Poiché dosi maggiori di ASA sono state associate ad un aumento del rischio di emorragia, si raccomanda che la dose di ASA non superi 100 mg. La

durata ottimale del trattamento non è stata stabilita formalmente. I dati clinici supportano un utilizzo fino a 12 mesi, con il massimo del beneficio osservato a 3 mesi (vedere paragrafo 5.1).

- Infarto miocardico acuto con elevazione del segmento ST: si deve somministrare clopidogrel in dose giornaliera unica da 75 mg, cominciando con una dose di carico da 300 mg in combinazione con ASA e con o senza trombolitici. Per pazienti con più di 75 anni di età, iniziare il trattamento con clopidogrel senza la dose di carico iniziale. La terapia combinata deve essere iniziata prima possibile subito dopo la comparsa dei sintomi e continuata per almeno quattro settimane. Il beneficio della combinazione di clopidogrel ed ASA oltre le quattro settimane non è stato studiato in questo contesto (vedere paragrafo 5.1).

In caso di dimenticanza di una dose:

- entro 12 ore dall'ora consueta: i pazienti devono prendere immediatamente la dose e poi assumere la dose successiva alla solita ora.
 - oltre 12 ore dall'ora consueta: i pazienti devono prendere la dose successiva all'ora consueta, senza raddoppiare la dose.
- Pazienti in età pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di clopidogrel nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non sono ancora state stabilite.
 - Compromissione renale
L'esperienza terapeutica nei pazienti con insufficienza 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).

Via di somministrazione

Per uso orale.

Può essere assunto con o senza cibo.

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

Emorragia e disturbi ematologici

A causa del rischio di emorragia e di effetti indesiderati ematologici, si deve valutare prontamente l'esecuzione dell'emocromo e/o di altri test appropriati, qualora i sintomi clinici suggeriscano la comparsa di emorragia nel corso del trattamento (vedere paragrafo 4.8). Come con altri agenti antiplastrinici, clopidogrel deve essere usato con cautela nei pazienti che possono essere a rischio di aumentato sanguinamento in seguito a trauma, chirurgia o altra condizione patologica e nei pazienti in trattamento con ASA, eparina, inibitori della glicoproteina IIb/IIIa o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli inibitori della Cox-2. I pazienti devono essere 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. Non è raccomandata la somministrazione concomitante di clopidogrel con anticoagulanti orali, in quanto può aumentare l'intensità dei sanguinamenti (vedere paragrafo 4.5).

Se un paziente deve sottoporsi a chirurgia elettiva e l'effetto antiplastrinico non è temporaneamente auspicabile, sospendere clopidogrel 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 tendenza 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 (per sito o durata).

Porpora trombotica trombocitopenica (PTT)

Molto raramente è stata segnalata Porpora Trombotica Trombocitopenica (PTT) 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 PTT è una condizione potenzialmente fatale che richiede un trattamento tempestivo, compresa la plasmaferesi.

Infarto miocardico recente

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

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenetica: in pazienti che sono metabolizzatori lenti del CYP2C19, clopidogrel alle dosi raccomandate porta alla formazione di una quantità ridotta del metabolita attivo e, pertanto, ha un effetto ridotto sulla funzionalità delle piastrine. È possibile effettuare appositi test per determinare il genotipo del CYP2C19 del paziente.

Poiché clopidogrel viene metabolizzato nel suo metabolita attivo in parte dal CYP2C19, l'uso di medicinali che inibiscono l'attività di questo enzima comporterebbe prevedibilmente livelli diminuiti del metabolita attivo di clopidogrel. L'importanza clinica di questa interazione è incerta. Come precauzione, deve essere scoraggiato l'uso concomitante di forti o moderati inibitori del CYP2C19 (vedere paragrafo 4.5 per un elenco degli inibitori del CYP2C19 e vedere anche paragrafo 5.2).

Compromissione renale

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).

Compromissione epatica

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).

Eccipienti

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Anticoagulanti orali: non è raccomandata la somministrazione concomitante di clopidogrel con anticoagulanti orali, poiché può aumentare l'intensità dei sanguinamenti (vedere paragrafo 4.4). Sebbene la somministrazione di 75 mg/die di clopidogrel non modifichi la farmacocinetica dell'S-warfarin o la INR (International Normalised Ratio) in pazienti sottoposti a terapia a lungo termine con warfarin, la co-somministrazione di clopidogrel e warfarin aumenta il rischio di sanguinamento a causa di 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 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 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 aumento del rischio 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 ad un anno (vedere paragrafo 5.1).

Eparina: in uno studio clinico condotto su soggetti sani, clopidogrel non ha reso necessaria alcuna modifica della dose di eparina o alterato l'effetto dell'eparina sulla coagulazione. La co-somministrazione 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 aumento del rischio di sanguinamento. Pertanto, l'uso concomitante deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Trombolitici: la sicurezza della somministrazione concomitante di clopidogrel, trombolitici fibrino- o non fibrino-specifici ed eparine è stata valutata nei pazienti con infarto miocardico acuto. L'incidenza del sanguinamento clinicamente significativo è stata simile a quella osservata nel caso in cui trombolitici ed eparina vengono somministrati in concomitanza con ASA (vedere paragrafo 4.8).

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 aumento del rischio 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 medicinali che inibiscono l'attività di questo enzima comporterebbe prevedibilmente livelli ridotti del metabolita attivo di clopidogrel. L'importanza clinica di questa interazione è incerta. Come precauzione, si deve scoraggiare l'uso concomitante di forti o moderati inibitori del CYP2C19 (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 (IPP):

La somministrazione di clopidogrel e di 80 mg/die di omeprazolo, somministrati contemporaneamente o dopo un intervallo di 12 ore, riduce l'esposizione al metabolita attivo del 45% (dose di carico) e del 40% (dose di mantenimento). Tale diminuzione è stata associata ad una riduzione del 39% (dose di carico) e del 21% (dose di mantenimento) dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica. Si ritiene che l'esomeprazolo possa avere un'interazione simile con clopidogrel.

Da studi sia osservazionali che clinici, sono stati riportati dati inconsistenti sulle implicazioni cliniche di questa interazione farmacocinetica (PK)/farmacodinamica (PD) in relazione agli eventi cardiovascolari maggiori. Come precauzione, si scoraggia l'uso concomitante di omeprazolo o esomeprazolo (vedere paragrafo 4.4).

Riduzioni meno pronunciate dell'esposizione al metabolita attivo sono state osservate con pantoprazolo o lansoprazolo. Le concentrazioni plasmatiche di metabolita attivo sono risultate ridotte del 20% (dose di carico) e del 14% (dose di mantenimento) durante la somministrazione concomitante di 80 mg /die di pantoprazolo. Ciò è stato associato ad una riduzione dell'inibizione media dell'aggregazione piastrinica

del 15% e dell'11% rispettivamente. Questi risultati indicano che clopidogrel può essere somministrato con pantoprazolo.

Non vi è alcuna prova che altri medicinali che riducano l'acidità dello stomaco, come i bloccanti del recettore H₂ (ad esclusione della cimetidina che è un inibitore di CYP2C19), o gli antiacidi interferiscano con l'attività antiplastrinica di clopidogrel.

Altri medicinali: numerosi altri studi clinici sono stati condotti con clopidogrel in concomitanza con altri medicinali per indagarne le potenziali interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche. Non è stata osservata alcuna interazione farmacodinamica clinicamente significativa, laddove clopidogrel sia stato co-somministrato con atenololo, nifedipina, o entrambi. Inoltre, l'attività farmacodinamica di clopidogrel non è stata influenzata significativamente dalla co-somministrazione con fenobarbitale o un estrogeno.

La farmacocinetica della digossina o della teofillina non è stata modificata dalla co-somministrazione di clopidogrel. Gli antiacidi non hanno modificato l'entità dell'assorbimento del clopidogrel.

I dati dello studio CAPRIE indicano che fenitoina e tolbutamide, che sono metabolizzate dal CYP2C19, possono essere somministrati in concomitanza a clopidogrel con sicurezza.

Oltre alle suddette informazioni sulle interazioni con medicinali specifici, 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 prodotti medicinali compresi diuretici, beta bloccanti, ACE-inibitori, calcio antagonisti, ipocolesterolemizzanti, vasodilatatori coronarici, antidiabetici (inclusa l'insulina), agenti antiepilettici e antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa senza evidenza di interazioni avverse clinicamente significative.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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).

Allattamento

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 Italia.

Fertilità

Clopidogrel non ha mostrato effetti di alterazione della fertilità negli studi su animali.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Clopidogrel è stato valutato in termini di sicurezza in più di 42.000 pazienti che hanno partecipato a studi clinici, compresi 9.000 pazienti trattati per un periodo di tempo pari a 1 anno o superiore. Le reazioni avverse clinicamente rilevanti osservate negli studi CAPRIE, CURE, CLARITY e COMMIT sono discusse di seguito. Complessivamente, 75 mg/die di clopidogrel sono risultati paragonabili a 325 mg/die

di ASA nello studio CAPRIE a prescindere da età, sesso e razza. Oltre all'esperienza degli studi clinici, vi sono state reazioni avverse segnalate spontaneamente.

Il sanguinamento è la reazione più comune segnalata sia durante studi clinici, che nell'esperienza successiva alla commercializzazione, durante la quale è stata riportata principalmente nel 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 simile per clopidogrel e ASA.

Nello studio CURE, non sono stati osservati sanguinamenti maggiori in eccesso con l'associazione clopidogrel-ASA nei 7 giorni successivi all'innesto di bypass coronarico nei pazienti che hanno interrotto la terapia per più di cinque giorni prima dell'intervento. Nei pazienti che hanno continuato la terapia anche nei cinque giorni successivi all'innesto di bypass, il tasso dell'evento è stato del 9,6% per clopidogrel più ASA e del 6,3% per placebo più ASA.

Nello studio CLARITY, è stato osservato un aumento generale dei sanguinamenti nel gruppo trattato con clopidogrel più ASA in confronto al gruppo trattato con placebo più ASA. L'incidenza dei sanguinamenti maggiori è stata simile tra i gruppi. Questo è risultato costante tra i sottogruppi di pazienti definiti dalle caratteristiche al basale e dal tipo di terapia fibrinolitica o eparinica.

Nello studio COMMIT, il tasso generale di sanguinamento maggiore non cerebrale o di sanguinamento cerebrale è stato basso e simile in entrambi i gruppi.

Le reazioni avverse che si sono verificate durante gli 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 sono elencate in ordine di gravità decrescente.

Classificazione organo sistemica	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, compresa 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 con esito fatale), cefalea, parestesia, 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, anomalie nei test di funzionalità epatica
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 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 in corrispondenza del sito di iniezione			Febbre
Esami diagnostici		Prolungamento del tempo di sanguinamento, riduzione della conta dei neutrofili, riduzione della conta piastrinica		

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 contrastare gli effetti di clopidogrel.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiaggreganti piastrinici esclusa eparina. Codice ATC: B01AC04.

Clopidogrel è un profarmaco e 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 di adenosina difosfato (ADP) con il suo recettore piastrinico P2Y₁₂ e la successiva attivazione mediata da ADP del complesso della glicoproteina GPIIb/IIIa, ostacolando quindi l'aggregazione piastrinica. A causa del 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 rilasciato.

Poiché il metabolita attivo si forma mediante enzimi del CYP450, alcuni dei quali sono polimorfici o soggetti a inibizione da parte di altri medicinali, non tutti i pazienti avranno 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 stato stazionario tra il Giorno 3 e il Giorno 7. Allo stato stazionario, 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 di base, generalmente entro 5 giorni dalla 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 tra clopidogrel e ASA, e gli studi CURE, CLARITY e COMMIT che hanno confrontato clopidogrel con un placebo, in cui entrambi i medicinali sono stati somministrati in associazione ad ASA ed altre terapie standard.

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), che corrisponde, per ogni 1.000 pazienti trattati per 2 anni, a 10 [IC: da 0 a 20], ulteriori pazienti sottoposti a prevenzione da nuovi eventi ischemici. 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 anche 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 con ≤ 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.

Sindrome coronarica acuta

Lo studio CURE è stato condotto su 12.562 pazienti con sindrome coronarica acuta senza elevazione del segmento ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q) che si sono presentati entro 24 ore dall'insorgenza dell'episodio più recente di dolore toracico o sintomi coerenti con un quadro di ischemia. I pazienti dovevano avere alterazioni all'ECG compatibili con una nuova ischemia o enzimi cardiaci elevati o troponina I o T pari ad almeno il doppio del limite superiore della norma. I pazienti sono stati randomizzati a clopidogrel (dose di carico di 300 mg seguita da 75 mg/die, N=6.259) o al placebo (N=6.303), sia in associazione con AAS (75-325 mg una volta al giorno), sia con altre terapie standard. I pazienti sono stati trattati per un anno. Nello studio CURE, 823 (6,6%) pazienti hanno ricevuto una terapia concomitante con antagonisti dei recettori per la glicoproteina GPIIb/IIIa. Le eparine sono state somministrate in più del 90% dei pazienti e il tasso relativo di sanguinamento tra clopidogrel e il placebo non è stato significativamente interessato dalla terapia concomitante con eparina.

Il numero di pazienti che hanno avuto un endpoint primario [decesso cardiovascolare (CV), infarto miocardico (IM) o ictus] è stato di 582 (9,3%) nel gruppo trattato con clopidogrel e di 719 (11,4%) nel gruppo trattato con il placebo, vale a dire una riduzione del rischio relativo del 20% (IC al 95% del 10%-28%; $p=0,00009$) per il gruppo trattato con clopidogrel (riduzione del rischio relativo del 17% quando i pazienti sono stati trattati in via conservativa, del 29% quando sono stati sottoposti ad angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA) con o senza stent e del 10% quando sono stati sottoposti a innesto di bypass coronarico (CABG)). Sono stati evitati nuovi eventi cardiovascolari (endpoint primario), con riduzioni del rischio relativo del 22% (IC: 8,6, 33,4), del 32% (IC: 12,8, 46,4), del 4% (IC: -26,9, 26,7), del 6% (IC: -33,5, 34,3) e del 14% (IC: -31,6, 44,2) durante intervalli dello studio rispettivamente di 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 e 9-12 mesi. Pertanto, dopo 3 mesi di trattamento, il beneficio osservato nel gruppo clopidogrel + ASA non è aumentato ulteriormente, mentre il rischio di emorragia è persistito (vedere paragrafo 4.4).

L'uso di clopidogrel nello studio CURE è stato associato a una diminuzione della necessità di una terapia trombolitica (RRR = 43,3%; IC: 24,3%, 57,5%) e di inibitori della glicoproteina GPIIb/IIIa (RRR = 18,2%; IC: 6,5%, 28,3%).

Il numero di pazienti che hanno avuto l'endpoint coprimario (decesso CV, IM, 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, una riduzione del rischio relativo del 14% (IC al 95% del 6%-21%, $p=0,0005$) per il gruppo trattato con clopidogrel. Questo beneficio è stato principalmente dovuto alla riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di IM [287 (4,6%) nel gruppo trattato con clopidogrel e 363 (5,8%) nel gruppo trattato con il placebo]. Non è stato osservato alcun effetto sul tasso di riospedalizzazione per angina instabile.

I risultati ottenuti nelle popolazioni con caratteristiche diverse (ad es. angina instabile o IM non Q, livelli di rischio da bassi ad alti, diabete, necessità di rivascularizzazione, età, sesso, ecc.) sono stati coerenti con i risultati dell'analisi primaria. In particolare, in un'analisi a posteriori condotta su 2.172 pazienti (il 17% della popolazione totale dello studio CURE) che sono stati sottoposti al posizionamento di uno stent

(Stent-CURE), i dati hanno dimostrato che - a confronto con il placebo - clopidogrel ha dimostrato una RRR significativa del 26,2%, che favorisce clopidogrel per l'endpoint coprimario (decesso CV, IM, ictus) e anche una RRR significativa del 23,9% per il secondo endpoint coprimario (decesso CV, IM, ictus o ischemia refrattaria). Inoltre, il profilo di sicurezza di clopidogrel in questo sottogruppo di pazienti non ha sollevato alcuna preoccupazione particolare. Pertanto, i risultati di questo sottoinsieme sono in linea con i risultati generali della sperimentazione.

I benefici osservati con clopidogrel sono indipendenti da altre terapie cardiovascolari acute e a lungo termine (come eparina/eparina a basso peso molecolare, antagonisti della glicoproteina GPIIb/IIIa, ipolipemizzanti, betabloccanti e ACE-inibitori). L'efficacia di clopidogrel è stata osservata indipendentemente dalla dose di ASA (75-325 mg una volta al giorno).

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

Lo studio CLARITY è stato condotto su 3.491 pazienti che si sono presentati entro 12 ore dall'insorgenza di un IM con elevazione del segmento ST e in programma per una terapia trombolitica. I pazienti hanno ricevuto clopidogrel (dose di carico di 300 mg, seguita da 75 mg/die, n=1.752) o il placebo (n=1.739), in associazione ad ASA (da 150 a 325 mg come dose di carico, seguita da 75 a 162 mg/die), un fibrinolitico e, se appropriato, eparina. I pazienti sono stati seguiti per 30 giorni. L'endpoint primario è stato la frequenza del composito di un'arteria occlusa in correlazione a un infarto all'angiogramma predimissione o il decesso o un IM ricorrente prima dell'angiografia coronarica. Per i pazienti non sottoposti ad angiografia, l'endpoint primario è stato il decesso o l'infarto miocardico ricorrente entro il Giorno 8 o entro la dimissione dall'ospedale. La popolazione di pazienti era composta per il 19,7% da donne e per il 29,2% da pazienti con ≥ 65 anni. In totale, il 99,7% dei pazienti ha ricevuto fibrinolitici (fibrinospecifici: 68,7%, non fibrinospecifici: 31,1%), l'89,5% eparina, il 78,7% betabloccanti, il 54,7% ACE-inibitori e il 63% statine.

Il quindici per cento (15,0%) dei pazienti nel gruppo trattato con clopidogrel e il 21,7% nel gruppo trattato con il placebo ha raggiunto l'endpoint primario, con una riduzione assoluta del 6,7% e una riduzione dell'odds del 36% a favore di clopidogrel (IC al 95%: 24, 47%; $p < 0,001$), principalmente correlata a una diminuzione nelle arterie occluse correlate a un infarto. Questo beneficio è stato coerente in tutti i sottogruppi prespecificati, compresi quelli di età e sesso dei pazienti, localizzazione dell'infarto e tipo di fibrinolitici o eparina usato.

Lo studio COMMIT con disegno fattoriale 2x2 è stato condotto su 45.852 pazienti che si sono presentati entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi di un sospetto IM con anomalie all'ECG di supporto (vale a dire elevazione del segmento ST, depressione del segmento ST o blocco di branca sinistro). I pazienti hanno ricevuto clopidogrel (75 mg/die, n=22.961) o il placebo (n=22.891), in associazione ad AAS (162 mg/die), per 28 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale. Gli endpoint coprimari sono stati il decesso per qualsiasi causa e la prima ricorrenza di infarto, ictus o decesso. La popolazione comprendeva il 27,8% di donne, il 58,4% di pazienti di età ≥ 60 anni (26% ≥ 70 anni) e il 54,5% di pazienti che avevano ricevuto fibrinolitici.

Clopidogrel ha ridotto significativamente il rischio relativo di decesso per qualsiasi causa del 7% ($p = 0,029$) e il rischio relativo dell'associazione di recidive di infarto, ictus o decesso del 9% ($p = 0,002$), con una riduzione assoluta rispettivamente dello 0,5% e dello 0,9%. Questo beneficio è stato coerente per fattori quali età, sesso e all'utilizzo o meno di fibrinolitici ed è stato osservato dopo appena 24 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo dosi orali singole e ripetute di 75 mg al giorno, clopidogrel viene assorbito rapidamente. Livelli medi di picco plasmatico di clopidogrel non modificato (approssimativamente 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.

La C_{max} del metabolita attivo è raddoppiata dalla dose di carico singola di 300 mg di clopidogrel così come dopo 4 giorni di dose di mantenimento da 75 mg. La C_{max} viene approssimativamente raggiunta fra i 30 e i 60 minuti dall'assunzione del medicinale.

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 successivo alla 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

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 sono non funzionali. Gli alleli CYP2C19*2 e CYP2C19*3 sono la maggior parte degli alleli a funzionalità ridotta nei metabolizzatori lenti di razza caucasica (85%) o asiatica (99%). Altri alleli associati a metabolismo ridotto o assente sono meno frequenti e includono CYP2C19*4, *5, *6, *7 e *8.

Un paziente che ha uno status di metabolizzatore lento avrà due alleli con funzionalità ridotta come appena descritto. Le frequenze pubblicate, per i genotipi del CYP2C19 associati a metabolizzazione lenta comuni sono approssimativamente del 2% per la razza caucasica, del 4% per la razza nera e del 14% per la razza cinese. Sono disponibili test per determinare il genotipo CYP2C19 dei pazienti.

Uno studio incrociato condotto su 40 soggetti sani, 10 per ciascuno dei 4 gruppi di metabolizzatori CYP2C19 (ultrarapidi, rapidi, intermedi e lenti), ha valutato la farmacocinetica e la risposta antiplastrinica utilizzando una dose da 300 mg, seguita da 75 mg/die, e una dose da 600 mg, seguita da 150 mg/die, ciascuna per un totale di 5 giorni (stato stazionario). Non sono state osservate sostanziali differenze nell'esposizione al metabolita attivo e nell'inibizione media dell'aggregazione piastrinica (IPA) fra i metabolizzatori, ultrarapidi, rapidi e intermedi. Nei metabolizzatori lenti, l'esposizione al metabolita attivo è stata ridotta del 63-71% rispetto ai metabolizzatori rapidi. Dopo il regime di dosaggio 300 mg/75 mg, gli effetti antiplastrinici sono diminuiti nei metabolizzatori lenti con una IPA media (5 μM ADP) del 24% (24 ore) e 37% (5 giorni) rispetto ad una IPA del 39% (24 ore) e 58% (5 giorni) nei metabolizzatori rapidi e del 37% (24 ore) e del 60% (5 giorni) dei metabolizzatori intermedi. Quando i metabolizzatori lenti sono sottoposti al regime di dosaggio 600 mg/150 mg, l'esposizione al metabolita attivo risulta essere maggiore rispetto al regime di dosaggio 300 mg/75 mg. Inoltre, l'IPA è risultata del 32% (24 ore) e del 61% (5 giorni), pertanto decisamente maggiore che nei metabolizzatori lenti sottoposti a regime di dosaggio 300 mg/75 mg, e inoltre simile agli altri gruppi di metabolizzatori CYP2C19 sottoposti al

regime di dosaggio 300 mg/75 mg. Un regime di dosaggio appropriato per questa popolazione di pazienti non è stato stabilito in base ai risultati degli studi clinici.

In accordo ai risultati sopra riportati, in una metanalisi comprendente 6 studi di 335 soggetti allo stato stazionario trattati con clopidogrel, è stato dimostrato che l'esposizione al metabolita attivo risultava decrescere del 28% per i metabolizzatori intermedi e del 72% per il metabolizzatori lenti, mentre l'inibizione dell'aggregazione piastrinica (5 μ M ADP) è diminuita con differenze nel valore dell'IPA del 5,9% e 21,4% rispettivamente, quando confrontata con quella dei metabolizzatori rapidi.

L'influenza del genotipo CYP2C19 sulle risposte cliniche di pazienti trattati con clopidogrel non è stata valutata in studi clinici controllati, randomizzati e prospettici. Tuttavia, un certo numero di analisi retrospettive sono state condotte per valutare tale effetto in pazienti trattati con clopidogrel, i cui risultati genotipici sono: CURE (n= 2721), CHARISMA (n= 2428), CLARITY-TIMI 28 (n= 227), TRITON-TIMI 38 (n= 1477) e ACTIVE-A (n= 601); così come esistono un certo numeri di studi di coorte pubblicati.

Nel TRITON-TIMI 38 e in 3 studi di coorte (Collet, Sibbing, Giusti), un gruppo combinato di pazienti comprendente sia metabolizzatori intermedi che lenti, ha avuto una maggiore frequenza di eventi cardiovascolari (morte, infarto del miocardio e ictus) o trombosi da stent rispetto ai metabolizzatori rapidi.

Nel CHARISMA e in 1 studio di coorte (Simon), è stata osservato un incremento della frequenza di tali eventi solamente nei metabolizzatori lenti quando comparati con i metabolizzatori rapidi.

Negli studi CURE, CLARITY, ACTIVE-A e in 1 studio di coorte (Trenk), non è stato osservato alcun incremento della frequenza associabile allo stato metabolico.

Nessuna di queste analisi era condotta su un numero di pazienti adeguato per rivelare differenze nelle risposte dei metabolizzatori lenti.

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 malattia renale grave (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 eventi 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 epatico 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 originale 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:

cellulosa microcristallina

mannitolo

idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione

crospovidone

macrogol 6000

olio di ricino idrogenato

Rivestimento (Opadry II rosa 32 K 14834):

lattosio monoidrato

ipromellosa

titanio diossido (E171)

triacetina

Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister: 18 mesi

Flacone HDPE: 24 mesi

Validità in uso per il flacone HDPE da 1000 compresse: 12 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Clopidogrel Pfizer Italia 75 mg compresse rivestite con film è disponibile in blister PVC/Aclar/Alluminio da 14, 28, 30, 50, 84, 90 o 100 compresse rivestite con film, e in flaconi HDPE con chiusura in polipropilene bianco opaco contenente una bustina di gel di silice e 30 o 1000 compresse rivestite con film.

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

AIC n. 041194010/M - 75 mg compresse rivestite con film - 14 compresse in blister PVC/Aclar/Al
AIC n. 041194022/M - 75 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister PVC /Aclar/Al
AIC n. 041194034/M - 75 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in blister PVC /Aclar/Al
AIC n. 041194046/M - 75 mg compresse rivestite con film - 50 compresse in blister PVC /Aclar/Al
AIC n. 041194059/M - 75 mg compresse rivestite con film - 84 compresse in blister PVC /Aclar/Al
AIC n. 041194061/M - 75 mg compresse rivestite con film - 90 compresse in blister PVC /Aclar/Al
AIC n. 041194073/M - 75 mg compresse rivestite con film - 100 compresse in blister PVC /Aclar/Al
AIC n. 041194085/M - 75 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041194097/M - 75 mg compresse rivestite con film - 1000 Compresse in flacone HDPE

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

29/11/2011

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

03/2013