

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Averelix 75 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 191,375 mg di lattosio e 4 mg di olio di ricino idrogenato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Comprese biconvesse, rotonde, di colore rosa, con impresso "L11" su un solo lato della compressa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione secondaria degli eventi aterotrombotici

Clopidogrel è indicato in:

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

Prevenzione degli eventi aterotrombotici e tromboembolici nella fibrillazione atriale

Nei pazienti adulti con fibrillazione atriale che hanno almeno un fattore di rischio per eventi vascolari, che non sono candidati al trattamento con antagonisti della vitamina K e che hanno un basso rischio di sanguinamento, clopidogrel è indicato in associazione con ASA nella prevenzione degli eventi aterotrombotici e tromboembolici, incluso l'ictus.

Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

- Adulti e popolazione anziana

Clopidogrel va somministrato in dose giornaliera singola di 75 mg.

In pazienti affetti da sindrome coronarica acuta:

- sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q), il trattamento con clopidogrel deve essere iniziato con una singola dose di carico da 300 mg, quindi continuato con 75 mg una volta al giorno (con acido acetilsalicilico [ASA] 75-325 mg al giorno). Dato che dosi superiori di ASA sono state correlate con un rischio maggiore di sanguinamento, si raccomanda di non superare la dose di ASA di 100 mg. La durata ottimale del trattamento non è stata formalmente stabilita. I dati degli studi clinici sostengono l'uso fino a 12 mesi, con il beneficio massimo osservato a 3 mesi (vedere paragrafo 5.1).

- Infarto miocardico acuto con innalzamento del tratto ST: clopidogrel deve essere somministrato in dose giornaliera singola di 75 mg iniziando con una dose di carico da 300 mg in associazione con ASA e con o senza trombolitici. Per i pazienti di oltre 75 anni d'età, clopidogrel deve essere somministrato senza dose di carico iniziale. La terapia combinata deve essere iniziata prima possibile dopo la comparsa dei sintomi e continuata per almeno quattro settimane. Il beneficio dell'associazione di clopidogrel con ASA oltre le quattro settimane non è stato studiato in questo contesto (vedere paragrafo 5.1).

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

Se si dimentica una dose:

1

- Entro meno di 12 ore dopo l'orario stabilito: i pazienti devono prendere la dose immediatamente e poi prendere la dose successiva all'orario stabilito.
- Per più di 12 ore: i pazienti devono prendere la dose successiva all'orario stabilito e non devono prendere una dose doppia.

- Popolazione pediatrica
Clopidogrel non deve essere usato nei bambini a causa di problematiche di efficacia (vedere paragrafo 5.1).
- Compromissione renale
L'esperienza terapeutica nei pazienti con compromissione renale è limitata (vedere paragrafo 4.4).
- Compromissione epatica
L'esperienza terapeutica nei pazienti con malattia epatica moderata che possono avere una diatesi emorragica è limitata (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Per uso orale

Può essere somministrato con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sanguinamento e disturbi ematologici

Dato il rischio di sanguinamento e reazioni avverse ematologiche, deve essere tempestivamente considerata la determinazione della conta ematica e/o l'esecuzione di altri esami appropriati ogni qual volta si presentino sintomi clinici che suggeriscono sanguinamento durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8). Così come per altri agenti antiplastrinici, clopidogrel deve essere utilizzato con cautela nei pazienti che possono essere a rischio di un maggiore sanguinamento in

seguito a trauma, chirurgia o altre condizioni patologiche, e nei pazienti in trattamento con ASA, eparina, inibitori della glicoproteina IIb/IIIa o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli inibitori della Cox-2, o gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) , o altri farmaci associati a rischio di sanguinamento come la pentossifillina (vedere paragrafo 4.5). 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 aumentare l'intensità dei sanguinamenti (vedere paragrafo 4.5).

Se un paziente deve sottoporsi a intervento chirurgico elettivo per il quale un'attività antiplastrinica è temporaneamente non consigliabile, l'utilizzo di clopidogrel deve essere interrotto 7 giorni prima dell'intervento. Prima di sottoporsi a eventuali interventi chirurgici, e prima di assumere nuovi medicinali, i pazienti devono avvisare il medico e il dentista che stanno prendendo clopidogrel. Clopidogrel prolunga il tempo di sanguinamento e va usato con cautela nei pazienti che presentano lesioni a tendenza emorragica (soprattutto gastrointestinali e intraoculari).

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

Porpora trombocitopenica trombotica (TTP)

La porpora trombocitopenica trombotica (TTP) è stata segnalata molto di rado dopo l'uso di clopidogrel, talvolta dopo una breve esposizione. Questa condizione è caratterizzata da trombocitopenia e anemia emolitica microangiopatica, in associazione con problemi neurologici, disfunzione renale o febbre. La TTP è una condizione potenzialmente fatale che richiede un trattamento immediato, inclusa la plasmaferesi.

Emofilia acquisita

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

Ictus ischemico recente

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

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenetica: nei pazienti che sono deboli metabolizzatori di CYP2C19, clopidogrel alle dosi raccomandate forma una quantità inferiore del metabolita attivo di clopidogrel e possiede un effetto minore sulla funzione piastrinica. Sono disponibili test per identificare il genotipo di CYP2C19 del paziente.

Dato che clopidogrel viene metabolizzato a formare il suo metabolita attivo, in parte da CYP2C19, l'uso di medicinali che inibiscono l'attività di questo enzima produce verosimilmente livelli farmacologici ridotti del metabolita attivo di clopidogrel. La rilevanza clinica di questa interazione è incerta. A titolo precauzionale va scoraggiato l'uso concomitante di inibitori forti o moderati di CYP2C19 (vedere paragrafo 4.5. Per un elenco di inibitori di CYP2C19 vedere anche paragrafo 5.2).

Substrati del CYP2C8

Si richiede cautela nei pazienti trattati in maniera concomitante con clopidogrel e medicinali che sono substrati del CYP2C8 (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni crociate tra le tienopiridine

I pazienti devono essere valutati per la storia clinica di ipersensibilità alle tienopiridine (come clopidogrel, ticlopidina, prasugrel) dal momento che una reattività crociata è stata riportata tra le tienopiridine (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati"). Le tienopiridine possono provocare reazioni allergiche da moderate a gravi come rash, angioedema o reazioni ematologiche crociate quali trombocitopenia e neutropenia. I pazienti che hanno manifestato una precedente reazione allergica e/o ematologica ad una tienopiridina possono avere un aumentato rischio di sviluppare la stessa o un'altra reazione ad un'altra tienopiridina. Si consiglia di monitorare i segni di ipersensibilità in pazienti con un'allergia nota alle tienopiridine.

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

L'esperienza terapeutica è limitata nei pazienti con malattia epatica moderata che possono avere una diatesi emorragica. Clopidogrel deve essere quindi utilizzato con cautela in questa popolazione (vedere paragrafo 4.2).

Eccipienti

Averelix 75 mg compresse rivestite con film contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, come deficit di lattasi di Lapp o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Medicinali associati a rischio di sanguinamento: esiste un aumentato rischio di sanguinamento a causa del potenziale effetto additivo. La somministrazione concomitante di medicinali associati a rischio di sanguinamento deve essere intrapresa con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti orali: la somministrazione contemporanea di clopidogrel e anticoagulanti orali non è raccomandata dato che può aumentare l'intensità dei sanguinamenti (vedere paragrafo 4.4). Sebbene la somministrazione di clopidogrel 75 mg/die non abbia modificato la farmacocinetica di S-warfarin o l'INR (International Normalised Ratio - rapporto internazionale normalizzato) nei pazienti che ricevevano una terapia a lungo termine con warfarin, la somministrazione concomitante di clopidogrel e warfarin aumenta il rischio di sanguinamento a causa degli effetti indipendenti sull'emostasi.

Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa: clopidogrel deve essere utilizzato con cautela nei pazienti che ricevono allo stesso tempo inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (vedere paragrafo 4.4).

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

Eparina: in uno studio clinico condotto su soggetti sani, la somministrazione di clopidogrel non ha richiesto alcuna modifica della dose di eparina e non ha modificato l'effetto dell'eparina

sulla coagulazione. La somministrazione contemporanea di eparina non ha avuto alcun effetto sull'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da clopidogrel. Tra clopidogrel ed eparina è possibile un'interazione farmacodinamica, con un aumento del rischio di sanguinamento. Quindi, l'uso concomitante deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 4.4).

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

FANS: in uno studio clinico condotto su volontari sani, la somministrazione contemporanea 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 è chiaro se esista un aumento nel rischio di sanguinamento gastrointestinale con tutti i FANS. Di conseguenza, la somministrazione contemporanea di FANS, compresi gli inibitori della Cox-2, e di clopidogrel va eseguita con cautela (vedere paragrafo 4.4).

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

Altre terapie concomitanti: dato che clopidogrel viene metabolizzato a formare il suo metabolita attivo, in parte da CYP2C19, l'uso di medicinali che inibiscono l'attività di questo enzima produce verosimilmente livelli farmacologici ridotti del metabolita attivo di clopidogrel. La rilevanza clinica di questa interazione è incerta. A titolo precauzionale va scoraggiato l'uso concomitante di inibitori forti o moderati di CYP2C19 (vedere paragrafi 4.4. e 5.2).

Medicinali che sono inibitori forti o moderati del CYP2C19 includono per esempio omeprazolo ed esomeprazolo, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemide, voriconazolo, fluconazolo, ticlopidina, carbamazepina ed efavirenz.

Inibitori della pompa protonica (PPI):

Omeprazolo 80 mg somministrato una volta al giorno allo stesso tempo di clopidogrel o con 12 ore di distanza tra la somministrazione dei due farmaci ha ridotto l'esposizione del

metabolita attivo del 45% (dose di carico) e del 40% (dose di mantenimento). La riduzione era associata a riduzioni del 39% (dose di carico) e del 21% (dose di mantenimento) nell'inibizione dell'aggregazione piastrinica. È prevedibile che esomeprazolo fornisca un'interazione simile con clopidogrel.

Sia gli studi osservazionali che gli studi clinici hanno riportato dati incoerenti sulle implicazioni cliniche di questa interazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD) in termini di eventi cardiovascolari maggiori. A titolo precauzionale, deve essere scoraggiato l'uso concomitante di omeprazolo o esomeprazolo (vedere paragrafo 4.4).

Con pantoprazolo o lansoprazolo sono state osservate riduzioni meno marcate nell'esposizione al metabolita.

Le concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo erano ridotte del 20% (dose di carico) e del 14% (dose di mantenimento) durante il trattamento concomitante con pantoprazolo 80 mg una volta al giorno. Questa condizione era associata con una riduzione nell'inibizione media dell'aggregazione piastrinica del 15% e dell'11%, rispettivamente. Questi risultati indicano che clopidogrel può essere somministrato insieme a pantoprazolo.

Non esiste alcuna evidenza che altri medicinali che riducono l'acidità gastrica, come ad esempio gli H₂-bloccanti o gli antiacidi, interferiscano con l'attività antiplastrinica di clopidogrel.

Altri medicinali: sono stati condotti numerosi altri studi clinici con clopidogrel e altri medicinali concomitanti per studiare le possibili interazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche. Non sono state osservate interazioni farmacodinamiche clinicamente significative quando clopidogrel veniva somministrato contemporaneamente ad atenololo, nifedipina, o atenololo e nifedipina insieme. Inoltre, l'attività farmacodinamica di clopidogrel non era significativamente influenzata dalla somministrazione concomitante di fenobarbitale o di estrogeni.

La farmacocinetica di digossina o teofillina non veniva modificata dalla somministrazione concomitante di clopidogrel. Gli antiacidi non hanno modificato il livello di assorbimento di clopidogrel.

I dati dello studio CAPRIE indicano che fenitoina e tolbutamide, che sono metabolizzati da CYP2C9, possono essere somministrati contemporaneamente a clopidogrel con sicurezza.

Medicinali substrati del CYP2C8:

Clopidogrel ha dimostrato di aumentare l'esposizione alla repaglinide nei volontari sani. Studi *in vitro* hanno mostrato che l'aumento dell'esposizione a repaglinide è dovuto all'inibizione del CYP2C8 da parte del metabolita glucuronide di clopidogrel. A causa del rischio di un aumento delle concentrazioni plasmatiche, la somministrazione concomitante di clopidogrel e medicinali eliminati principalmente attraverso il metabolismo del CYP2C8 (ad esempio, repaglinide, paclitaxel) deve essere intrapresa con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Oltre alle informazioni descritte sopra sulle interazioni con specifici medicinali, non sono stati condotti studi di interazione con clopidogrel e alcuni medicinali comunemente somministrati ai pazienti affetti da malattia aterotrombotica. Tuttavia, i pazienti inclusi negli studi clinici con clopidogrel hanno ricevuto diversi medicinali concomitanti inclusi diuretici, betabloccanti, ACE-I, calcioantagonisti, ipocolesterolemizzanti, vasodilatatori coronarici, agenti antidiabetici (inclusa insulina), agenti antiepilettici e antagonisti della GP IIb/IIIa, senza alcuna evidenza di interazioni negative clinicamente significative.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

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

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

Allattamento:

Non è noto se clopidogrel sia escreto nel latte umano. Gli studi su animali hanno dimostrato che clopidogrel viene escreto nel latte materno. Come misura precauzionale, non si deve continuare l'allattamento durante il trattamento con Averelix 75 mg compresse rivestite con film.

Fertilità:

Clopidogrel non ha mostrato di alterare la fertilità negli studi su animali.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di clopidogrel è stata valutata in oltre 44.000 pazienti arruolati in studi clinici, tra cui 12.000 pazienti trattati per 1 anno e oltre. Nel complesso, clopidogrel, alla dose di 75 mg/die è risultato comparabile ad ASA 325 mg/die nello studio CAPRIE, indipendentemente da età, sesso e razza dei pazienti. Di seguito sono discusse le reazioni avverse clinicamente rilevanti osservate negli studi CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT e ACTIVE-A.

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 ed è stato segnalato principalmente durante il primo mese di trattamento.

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

Nello studio CURE, non si è verificato eccesso di sanguinamenti maggiori con clopidogrel + ASA nei 7 giorni successivi a intervento di bypass coronarico in pazienti che avevano interrotto la terapia per più di cinque giorni prima dell'intervento. Nei pazienti rimasti in terapia nei cinque giorni precedenti l'intervento di bypass, la frequenza di eventi è stata del 9,6% per clopidogrel + ASA e del 6,3% per placebo + ASA.

Nello studio CLARITY è stato osservato un aumento complessivo del sanguinamento nel gruppo con clopidogrel + ASA, rispetto al gruppo con placebo + ASA. L'incidenza di sanguinamento maggiore è stata simile fra i gruppi. Il risultato è stato coerente tra i sottogruppi di pazienti definiti in base alle caratteristiche iniziali e al tipo di terapia fibrinolitica o eparinica.

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

Nello studio ACTIVE-A, il tasso di sanguinamento maggiore è stato maggiore nel gruppo con clopidogrel + ASA, rispetto al gruppo con placebo + ASA (6,7% contro 4,3%). Il sanguinamento maggiore è stato prevalentemente di origine extracranica in entrambi i gruppi (5,3% nel gruppo con clopidogrel + ASA, e 3,5% nel gruppo con placebo + ASA), principalmente dal tratto gastrointestinale (3,5% contro 1,8%). Nel gruppo con clopidogrel + ASA vi è stato un eccesso di sanguinamento intracranico rispetto al gruppo con placebo + ASA (1,4% contro 0,8%, rispettivamente). Tra i gruppi non ci sono state differenze

statisticamente significative nei tassi di sanguinamento fatale (1,1% nel gruppo con clopidogrel + ASA e 0,7% nel gruppo con placebo + ASA) e di ictus emorragico (0,8% e 0,6%, rispettivamente).

Tabella delle reazioni avverse

La seguente tabella riporta le reazioni avverse manifestate durante gli studi clinici o segnalate spontaneamente. La loro frequenza è definita utilizzando le seguenti convenzioni: comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$). non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro, non nota*
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, inclusa neutropenia grave	Porpora trombotica trombotica (PTT) (vedere paragrafo 4.4), anemia aplastica, pancitopenia, agranulocitosi, trombocitopenia grave, emofilia acquisita, granulocitopenia, anemia
Patologie cardiache				Sindrome di Kounis (angina allergica vasospastica / infarto miocardico allergico) nel contesto di una reazione di ipersensibilità dovuta a

				clopidogrel *
Disturbi del sistema immunitario				Malattia da siero, reazioni anafilattoidi, reazione crociata di ipersensibilità tra le tienopiridine (come ticlopidina, prasugrel) (vedere paragrafo 4.4) *
Disturbi psichiatrici				Allucinazioni, stato confusionale
Patologie del sistema nervoso		Sanguinamento intracranico (sono stati segnalati alcuni casi ad esito fatale), cefalea, parestesia, capogiri		Alterazioni del gusto, ageusia
Patologie dell'occhio		Sanguinamento intraoculare (congiuntivale, oculare, retinico)		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini	
Patologie vascolari	Ematoma			Emorragia grave, emorragia della ferita chirurgica, vasculite, ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi			Sanguinamento del tratto respiratorio (emottisi,

e				emorragia polmonare), broncospasmo , polmonite interstiziale, polmonite eosinofila
Patologie gastrointestinali	Emorragia gastrointestinale, diarrea, dolore addominale, dispepsia	Ulcera gastrica e ulcera duodenale, gastrite, vomito, nausea, costipazione, flatulenza	Emorragia retroperitoneale	Emorragia gastrointestinale e retroperitoneale ad esito fatale, pancreatite, colite (compresa colite ulcerosa o linfocitica), stomatite
Patologie epatobiliari				Insufficienza epatica acuta, epatite, test della funzione epatica anormali
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Ecchimosi	Eruzioni cutanee, prurito, sanguinamento cutaneo (porpora)		Dermatite bollosa (necrosi epidermica tossica, sindrome di Stevens Johnson, eritema multiforme), pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP)), angioedema, sindrome di ipersensibilità indotta da farmaci, eruzioni da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici

				(DRESS), eruzione eritematoso o esfoliativo, orticaria, eczema, lichen planus
Patologie dell'apparat o riproduttivo e della mammella			Ginecomasti a	
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo				Sanguinament o muscoloschele trico (emartrosi), artrite, artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie		Ematuria		Glomerulonefr ite, aumento della creatininemia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministra zione	Sanguiname nto in sede di iniezione			Febbre
Esami diagnostici		Prolungament o del tempo di sanguinament o, conta neutrofila ridotta, conta piastrinica ridotta		

* Informazione relativa a clopidogrel con frequenza "non nota".

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio di clopidogrel può causare prolungamento del tempo di sanguinamento e conseguenti complicanze emorragiche. In caso di sanguinamenti, si dovrà considerare una terapia appropriata.

Non esistono antidoti all'attività farmacologica di clopidogrel. Se occorre correggere rapidamente il prolungamento del tempo di sanguinamento, una trasfusione di piastrine può invertire gli effetti di clopidogrel.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina

Codice ATC: B01AC-04.

Meccanismo d'azione

Clopidogrel è un profarmaco, e uno dei suoi metaboliti è un antiaggregante piastrinico. Clopidogrel deve essere metabolizzato dagli enzimi CYP450 per produrre il metabolita attivo che inibisce l'aggregazione piastrinica. Il metabolita attivo di clopidogrel inibisce selettivamente il legame dell'adenosina difosfato (ADP) al rispettivo recettore P2Y₁₂ piastrinico, limitando di conseguenza l'attivazione ADP-mediata del complesso delle glicoproteine (GP) IIb/IIIa, così da inibire l'aggregazione piastrinica. Dato che il legame è irreversibile, le piastrine esposte sono influenzate per il resto della loro vita (circa 7-10 giorni) e il recupero della funzione piastrinica normale avviene a una velocità proporzionale al ricambio piastrinico. L'aggregazione piastrinica indotta da antagonisti diversi dall'ADP è inoltre inibita dal blocco dell'amplificazione dell'attivazione piastrinica esercitata dal rilascio di ADP.

Dato che il metabolita attivo è formato dagli enzimi CYP450, alcuni dei quali sono polimorfi o soggetti a inibizione da parte di altri medicinali, non tutti i pazienti avranno un'inibizione piastrinica adeguata.

Proprietà farmacodinamiche

Dosi ripetute di 75 mg al giorno hanno prodotto un'inibizione marcata dell'aggregazione piastrinica ADP-indotta fin dal primo giorno. Questa è aumentata progressivamente raggiungendo lo stato stazionario tra il Giorno 3 e il Giorno 7. Allo stato stazionario, il livello medio di inibizione osservato con una dose di 75 mg al giorno era compresa fra 40% e 60%. L'aggregazione piastrinica e il tempo di sanguinamento sono tornati gradualmente ai valori iniziali, solitamente entro 5 giorni dall'interruzione del trattamento.

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di clopidogrel sono state valutate in 5 studi in doppio cieco coinvolgenti oltre 88.000 pazienti: lo studio CAPRIE, di confronto tra clopidogrel e ASA, e gli studi CURE, CLARITY, COMMIT e ACTIVE-A di confronto tra clopidogrel e placebo, con entrambi i medicinali somministrati in associazione con 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 come evidenziato dalla comparsa di recente infarto miocardico (<35 giorni), recente ictus ischemico (tra 7 giorni e 6 mesi), o arteriopatia periferica comprovata. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere clopidogrel 75 mg/die o ASA 325 mg/die, e sono stati seguiti per 1-3 anni. Nel sottogruppo con infarto miocardico, la maggior parte dei pazienti ha ricevuto ASA nei primissimi giorni dopo un infarto miocardico acuto.

Clopidogrel ha ridotto significativamente l'incidenza di nuovi eventi ischemici (endpoint combinato di infarto miocardico, ictus ischemico e morte vascolare) rispetto ad ASA. Nell'analisi *intention to treat*, sono stati osservati 939 eventi nel gruppo con clopidogrel e 1020 eventi nel gruppo con ASA, (riduzione del rischio relativo [RRR] 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 ulteriori pazienti [IC: da 0 a 20] ai quali sono stati evitati nuovi eventi ischemici. L'analisi della mortalità totale come endpoint secondario non ha mostrato differenze significative fra clopidogrel (5,8%) e ASA (6,0%).

Nell'analisi dei sottogruppi in base alla condizione qualificante (infarto miocardico, ictus ischemico e arteriopatia periferica) il beneficio è apparso più consistente (raggiungendo la significatività statistica a $p=0,003$) nei pazienti arruolati per arteriopatia periferica (soprattutto quelli che avevano anche un'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, 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 dei sottogruppi in base all'età ha suggerito che il beneficio di clopidogrel nei pazienti di età >75 anni è 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 è chiaro se le differenze nella riduzione del rischio relativo per le varie condizioni qualificanti siano reali oppure dovute al caso.

Sindrome coronarica acuta

Lo studio CURE ha incluso 12.562 pazienti con sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q), che si erano presentati entro 24 ore dall'esordio dell'episodio più recente di dolore toracico o di sintomi compatibili con un'ischemia. I pazienti dovevano avere alterazioni ECG compatibili con un nuovo evento ischemico o enzimi cardiaci alti o troponina I o T almeno due volte il limite superiore della norma. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere clopidogrel (dose di carico 300 mg seguita da 75 mg/die, n=6.259) o placebo (n=6.303), entrambi somministrati in associazione con ASA (75-325 mg una volta al giorno) e altre terapie standard. I pazienti sono stati trattati fino a un anno. Nello studio CURE, 823 pazienti (6,6%) hanno ricevuto una terapia concomitante con antagonisti dei recettori di GP IIb/IIIa. L'eparina è stata somministrata in più del 90% dei pazienti e il relativo tasso di sanguinamento tra clopidogrel e placebo non è stata significativamente influenzata dalla terapia concomitante con eparina.

Il numero di pazienti che ha manifestato l'endpoint primario (morte cardiovascolare [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 placebo, con una riduzione nel rischio relativo del 20% (IC al 95% da 10% a 28%; p=0,00009) per il gruppo trattato con clopidogrel (17% di riduzione del rischio relativo quando i pazienti sono stati trattati in modo conservativo, 29% quando sottoposti ad angioplastica coronarica transluminale percutanea [PTCA] con o senza stent e 10% quando sottoposti a innesto di bypass aortocoronarico [CABG]). Nuovi eventi cardiovascolari (endpoint primario) sono risultati impediti, con riduzioni nel rischio relativo del 22% (IC: da 8,6 a 33,4), del 32% (IC: da 12,8 a 46,4), del 4% (IC: da -26,9 a 26,7), del 6% (IC: da -33,5 a 34,3) e del 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 con clopidogrel + ASA non è ulteriormente aumentato, mentre il rischio di emorragia è persistito (vedere paragrafo 4.4).

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

Il numero di pazienti che ha manifestato l'endpoint coprimario (morte 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, con una riduzione del rischio relativo del 14% (IC al 95%: da 6% a 21%, $p=0,0005$) per il gruppo trattato con clopidogrel. Questo beneficio è stato principalmente determinato da una riduzione statisticamente significativa nell'incidenza dell'IM (287 [4,6%] nel gruppo trattato con clopidogrel e 363 [5,8%] nel gruppo trattato con placebo). Non sono stati osservati effetti sul tasso di riospedalizzazione per angina instabile.

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

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

Nei pazienti con IM acuto con innalzamento del tratto ST, la sicurezza e l'efficacia di clopidogrel sono state valutate in 2 studi

randomizzati, controllati con placebo, in doppio cieco: CLARITY e COMMIT.

Lo studio CLARITY ha arruolato 3.491 pazienti che si sono presentati entro 12 ore dall'esordio di un IM con innalzamento del tratto ST e candidati alla terapia trombolitica. I pazienti hanno ricevuto clopidogrel (dose di carico da 300 mg, seguita da 75 mg/die, n=1.752) o il placebo (n=1.739), entrambi in associazione con ASA (dose di carico da 150 a 325 mg, seguita da 75-162 mg/die), un agente fibrinolitico e, laddove necessario, eparina. I pazienti sono stati seguiti per 30 giorni. L'endpoint primario è stata la comparsa di uno dei seguenti eventi: occlusione dell'arteria correlata all'infarto riscontrabile all'angiografia pre-dimissione, morte, o una IM ricorrente prima della coronarografia. Per i pazienti non sottoposti a coronarografia, l'endpoint primario è stato morte o infarto miocardico ricorrente entro il Giorno 8 oppure entro la dimissione dall'ospedale. La popolazione di pazienti ha incluso il 19,7% di donne e il 29,2% di pazienti \geq 65 anni d'età. Globalmente, il 99,7% dei pazienti ha ricevuto fibrinolitici (fibrino specifici: 68,7%. Non fibrino specifici: 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 con clopidogrel e il 21,7% nel gruppo con placebo ha raggiunto l'endpoint primario, con una riduzione assoluta del 6,7% e una riduzione degli *odds* del 36% a favore di clopidogrel (IC al 95%: 24,47%; $p < 0,001$), principalmente correlata a riduzioni delle occlusioni arteriose correlate all'infarto. Tale beneficio è stato coerente in tutti i sottogruppi prespecificati, inclusa l'età e il sesso dei pazienti, la localizzazione dell'infarto e il tipo di fibrinolitico o eparina utilizzati.

Lo studio COMMIT con disegno fattoriale 2x2 ha arruolato 45.852 pazienti presentati entro 24 ore dall'esordio dei sintomi di sospetto IM, con anomalie ECG di conferma (ad es. innalzamento del tratto ST, abbassamento del tratto ST oppure blocco di branca sinistro). I pazienti hanno ricevuto clopidogrel (75 mg/die, n=22.961) oppure placebo (n=22.891), in associazione con ASA (162 mg/die), per 28 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale. Gli endpoint coprimari sono stati morte per qualsiasi causa e prima comparsa di reinfarto, ictus o morte. La popolazione ha incluso il 27,8% di donne, il 58,4% di pazienti \geq 60 anni d'età (26% \geq 70 anni) e il 54,5% di pazienti che avevano ricevuto fibrinolitici.

Clopidogrel ha ridotto significativamente il rischio relativo di morte per qualsiasi causa del 7% ($p=0,029$), e il rischio relativo della combinazione di reinfarto, ictus o morte del 9% ($p=0,002$),

con una riduzione assoluta dello 0,5% e dello 0,9%, rispettivamente. Tale beneficio è stato coerente per età, sesso e utilizzo o meno di fibrinolitici ed è stato osservato già nelle prime 24 ore.

Fibrillazione atriale

Gli studi ACTIVE-W e ACTIVE-A, studi separati nel programma ACTIVE, hanno incluso pazienti con fibrillazione atriale che avevano almeno un fattore di rischio per eventi vascolari. In base ai criteri di arruolamento, i medici hanno arruolato nello studio ACTIVE-W pazienti candidati alla terapia con antagonisti della vitamina K (VKA) (come ad esempio warfarin). Lo studio ACTIVE-A ha incluso pazienti che non avrebbero potuto ricevere una terapia con VKA, dato che non potevano o non volevano sottoporsi al trattamento.

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

Lo studio ACTIVE-A (n=7.554) è stato uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di confronto fra clopidogrel 75 mg/die + ASA (n=3.772) e placebo + ASA (n=3.782). La dose raccomandata per ASA era di 75-100 mg/die. I pazienti sono stati trattati fino a 5 anni.

I pazienti randomizzati nel programma ACTIVE erano quelli che si erano presentati con fibrillazione atriale documentata, cioè con fibrillazione atriale permanente o almeno 2 episodi di fibrillazione atriale intermittente negli ultimi 6 mesi, e avevano almeno uno dei seguenti fattori di rischio: età ≥ 75 anni, o età di 55-74 anni e diabete mellito con necessità di terapia farmacologica, o precedente IM documentato, o arteriopatia coronarica documentata, trattamento per ipertensione sistemica, precedente ictus, attacco ischemico transitorio (TIA), o embolo sistemico non SNC, disfunzione ventricolare sinistra con frazione di eiezione ventricolare sinistra $< 45\%$, o vasculopatia periferica documentata. Il punteggio CHADS₂ medio era pari a 2 (intervallo 0-6).

I criteri di esclusione maggiori nei pazienti sono stati ulcera peptica documentata nei primi 6 mesi, precedente emorragia intracerebrale, trombocitopenia significativa (conta piastrinica $< 50 \times 10^9/l$), necessità di terapia con clopidogrel o anticoagulanti orali, o intolleranza a uno qualunque dei due agenti.

Il settantatré per cento (73%) dei pazienti arruolati nello studio ACTIVE-A non poteva assumere antagonisti della vitamina K a

causa di: valutazione del medico, incapacità di soddisfare il monitoraggio INR (International Normalised Ratio, rapporto standardizzato internazionale), predisposizione a cadute o traumi cranici, o rischio specifico di sanguinamento. Per il 26% dei pazienti, la decisione del medico si è basata sul rifiuto del paziente ad assumere antagonisti della vitamina K.

La popolazione di pazienti ha incluso il 41,8% di donne. L'età media era di 71 anni, mentre il 41,6% dei pazienti aveva ≥ 75 anni. Il 23% dei pazienti totali ha ricevuto antiaritmici, il 52,1% betabloccanti, il 54,6% ACE-inibitori e il 25,4% statine.

Il numero di pazienti che ha raggiunto l'endpoint primario (tempo al primo evento di ictus, IM, embolo sistemico non SNC o morte vascolare) è stato pari a 832 (22,1%) nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA e pari a 924 (24,4%) nel gruppo con placebo + ASA (riduzione del rischio relativo dell'11,1%, IC al 95% da 2,4% a 19,1%, $p=0,013$), principalmente dovuto all'ampia riduzione nell'incidenza dei casi di ictus. I casi di ictus hanno interessato 296 pazienti (7,8%) che avevano ricevuto clopidogrel + ASA e 408 pazienti (10,8%) che avevano ricevuto placebo + ASA (riduzione del rischio relativo, 28,4%, IC al 95% da 16,8% a 38,3%, $p=0,00001$).

Popolazione pediatrica

In uno studio con aumento progressivo delle dosi, condotto su 86 neonati o lattanti fino a 24 mesi d'età, a rischio per trombosi (PICOLO), clopidogrel è stato valutato a dosi consecutive di 0,01 - 0,1 - 0,2 mg/kg in neonati e lattanti e 0,15 mg/kg solo in neonati. La dose di 0,2 mg/die ha prodotto un'inibizione percentuale media del 49,3% (5 μ M aggregazione piastrinica ADP-indotta), un valore comparabile con quello degli adulti che avevano preso Clopidogrel 75 mg/die.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli (CLARINET), 906 pazienti pediatrici (neonati e lattanti) con cardiopatia congenita cianotica trattati in modo palliativo con uno shunt sistemico-polmonare, sono stati randomizzati per ricevere clopidogrel 0,2 mg/kg ($n=467$) o placebo ($n=439$), assieme alla terapia di fondo fino alla seconda fase chirurgica. Il tempo medio fra l'intervento di shunt palliativo e la somministrazione del medicinale in studio è stato di 20 giorni. Circa l'88% dei pazienti ha ricevuto un trattamento concomitante con ASA (intervallo 1-23 mg/kg/die). Non ci sono state differenze significative tra i gruppi per quanto riguarda l'endpoint composito primario di morte, trombosi dello shunt o intervento correlato al cuore prima di 120 giorni d'età, dopo un evento considerato di natura trombotica (89 [19,1%] per il gruppo con clopidogrel e 90 [20,5%] per il gruppo con placebo) (vedere

paragrafo 4.2). Il sanguinamento è stata la reazione avversa segnalata più spesso, sia nel gruppo con clopidogrel che nel gruppo con placebo. Tuttavia, non vi erano differenze significative nel tasso di sanguinamento tra i gruppi. Nel follow-up sulla sicurezza a lungo termine di questo studio, 26 pazienti con shunt ancora *in situ* a un anno di età hanno ricevuto clopidogrel fino a 18 mesi d'età. Non sono stati rilevati problemi di sicurezza durante questo follow-up a lungo termine.

Gli studi CLARINET e PICOLO sono stati condotti utilizzando una soluzione ricostituita di clopidogrel. In uno studio sulla biodisponibilità relativa condotto su adulti, la soluzione ricostituita di clopidogrel ha mostrato un'analogia estensione e un tasso di assorbimento leggermente superiore del metabolita circolante principale (inattivo) rispetto alla compressa autorizzata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo una sola o ripetute dosi orali di 75 mg/die, clopidogrel viene assorbito rapidamente. I livelli plasmatici di picco medi di clopidogrel non modificato (circa 2,2-2,5 ng/ml dopo una singola dose orale di 75 mg) sono stati raggiunti approssimativamente 45 minuti circa dopo la somministrazione. L'assorbimento è basato almeno per il 50% sull'escrezione urinaria dei metaboliti di clopidogrel.

Distribuzione

Clopidogrel e il metabolita circolante principale (inattivo) si legano in modo reversibile *in vitro* alle proteine plasmatiche umane (98% e 94% rispettivamente). Il legame è non saturabile *in vitro* per un ampio intervallo di concentrazioni.

Biotrasformazione

Clopidogrel è metabolizzato principalmente dal fegato. *In vitro* e *in vivo*, clopidogrel è metabolizzato secondo due vie metaboliche principali: una mediata dalle esterasi con conseguente idrolisi nei suoi derivati inattivi dell'acido carbossilico (85% dei metaboliti circolanti) e l'altra mediata da molteplici isoforme del citocromo P450. Clopidogrel viene prima metabolizzato a formare il metabolita intermedio 2-oxo-clopidogrel. Il successivo metabolismo del metabolita intermedio 2-oxo-clopidogrel porta alla formazione del metabolita attivo, un derivato tiolico di clopidogrel. Il metabolita attivo si forma principalmente per azione del CYP2C19 con il contributo di diversi altri enzimi CYP, tra cui CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4. Il metabolita tiolico attivo che è stato isolato *in vitro* si lega rapidamente e irreversibilmente ai recettori piastrinici, inibendo così l'aggregazione piastrinica.

Il valore C_{max} del metabolita attivo dopo una singola dose di carico da 300 mg di clopidogrel è due volte maggiore rispetto a quattro giorni dopo la dose di mantenimento da 75 mg. La C_{max} viene raggiunta circa 30-60 minuti dopo la somministrazione.

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, nell'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 circolante principale (inattivo) è stata di 8 ore dopo somministrazione singola e ripetuta.

Farmacogenetica

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 di clopidogrel, misurati in base a dosaggi dell'aggregazione piastrinica *ex vivo*, variano in base al genotipo di CYP2C19.

L'allele CYP2C19*1 corrisponde al metabolismo interamente funzionale, mentre gli alleli CYP2C19*2 e CYP2C19*3 sono non funzionali. Gli alleli CYP2C19*2 e CYP2C19*3 rappresentano la maggior parte degli alleli con funzione ridotta nei deboli metabolizzatori di razza caucasica (85%) e asiatica (99%). Altri alleli associati a metabolismo assente o ridotto sono meno frequenti e includono CYP2C19*4, *5, *6, *7, e *8. Un paziente con stato di debole metabolizzatore ha due alleli con perdita di funzionalità come precedentemente definito. Le frequenze pubblicate per i genotipi CYP2C19 dei deboli metabolizzatori sono circa il 2% per i caucasici, 4% per i neri e 14% per i cinesi. Sono disponibili test per determinare il genotipo di CYP2C19 del paziente.

Uno studio crossover su 40 soggetti sani, 10 dei quali nei quattro gruppi di metabolizzatori di CYP2C19 (ultrarapidi, forti, intermedi e deboli), ha valutato la farmacocinetica e le risposte antiplastriniche utilizzando 300 mg seguiti da 75 mg/die, e 600 mg seguiti da 150 mg/die, ognuno per un totale di 5 giorni (stato stazionario). Non sono state osservate differenze reali nell'esposizione al metabolita attivo e nell'inibizione media dell'aggregazione piastrinica tra metabolizzatori ultrarapidi, forti e intermedi. Nei deboli metabolizzatori, l'esposizione al metabolita attivo è risultata ridotta del 63-71% rispetto ai forti metabolizzatori. Dopo il regime di dosaggio da 300 mg/75 mg, le risposte antiplastriniche sono diminuite nei deboli metabolizzatori con aggregazione piastrinica media (5 µM ADP) del 24% (24 ore) e del 37% (Giorno 5) rispetto a un'aggregazione piastrinica del 39% (24 ore) e del 58% (Giorno 5) nei forti metabolizzatori, e del 37% (24 ore) e del 60% (Giorno 5) nei

metabolizzatori intermedi. Quando deboli metabolizzatori hanno ricevuto il regime da 600 mg/150 mg, l'esposizione al metabolita attivo è stata superiore rispetto al regime da 300 mg/75 mg. Inoltre, l'aggregazione piastrinica è stata del 32% (24 ore) e del 61% (Giorno 5), cioè valori superiori ai deboli metabolizzatori che avevano ricevuto il regime da 300 mg/75 mg, ed erano simili agli altri gruppi di metabolizzatori di CYP2C19 che avevano ricevuto il regime da 300 mg/75 mg. Non è stato stabilito un regime di dosaggio appropriato per questa popolazione di pazienti in studi sull'esito clinico.

Coerentemente con questi risultati, una meta-analisi che ha coinvolto 6 studi condotti su 335 pazienti trattati con clopidogrel allo stato stazionario ha mostrato che l'esposizione al metabolita attivo era diminuita del 28% per i metabolizzatori intermedi, e del 72% per i deboli metabolizzatori, mentre l'inibizione dell'aggregazione piastrinica (5 µM ADP) era diminuita con differenze nell'aggregazione piastrinica del 5,9% e del 21,4%, rispettivamente, quando confrontata con i forti metabolizzatori.

L'influenza del genotipo di CYP2C19 sugli esiti clinici nei pazienti trattati con clopidogrel non è stata valutata in studi prospettici, randomizzati e controllati. Numerose analisi retrospettive hanno tuttavia valutato questo effetto nei pazienti trattati con clopidogrel, per i quali esistono risultati della genotipizzazione: CURE (n=2.721), CHARISMA (n=2.428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1.477), e ACTIVE-A (n=601), unitamente a numerosi studi di coorte pubblicati.

Nello studio TRITON-TIMI 38 e in 3 degli studi di coorte (Collet, Sibbing, Giusti), il gruppo combinato di pazienti con stato di metabolizzatore intermedio o di debole ha avuto un tasso maggiore di eventi cardiovascolari (morte, infarto miocardico e ictus) o di trombosi dello stent, rispetto ai forti metabolizzatori.

Nello studio CHARISMA e in uno studio di coorte (Simon), è stata osservata una frequenza di eventi aumentata unicamente nei deboli metabolizzatori rispetto ai forti metabolizzatori.

Negli studi CURE, CLARITY, ACTIVE-A e in uno degli studi di coorte (Trenk), non è stata osservata una frequenza di eventi aumentata in base allo stato del metabolizzatore.

Nessuna di queste analisi aveva dimensioni adeguate per rilevare differenze nell'esito per i deboli metabolizzatori.

Particolari popolazioni

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

Disfunzione renale

Dopo dosi ripetute di 75 mg/die di clopidogrel in soggetti con malattia renale grave (clearance della creatinina da 5 a 15

ml/min), l'inibizione dell'aggregazione piastrinica ADP-indotta è stata inferiore (25%) rispetto a quella osservata nei soggetti sani. Tuttavia, il prolungamento del tempo di sanguinamento è stata simile a quello osservato in soggetti sani che avevano ricevuto 75 mg/die di clopidogrel. Inoltre, la tolleranza clinica è stata buona in tutti i pazienti.

Disfunzione epatica

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

Razza

La prevalenza degli alleli di CYP2C19 che determina i metabolismi di CYP2C19 intermedi e deboli varia a seconda della razza/etnia (vedere paragrafo Farmacogenetica). I dati disponibili in letteratura sulle popolazioni asiatiche sono troppo limitati per poter valutare le implicazioni cliniche della genotipizzazione di questo CYP sugli esiti clinici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso di studi non clinici condotti nel ratto e nel babbuino, le alterazioni epatiche sono state l'effetto osservato più spesso. Ciò si è verificato per dosi superiori di almeno 25 volte all'esposizione osservata in pazienti umani che avevano ricevuto la dose clinica di 75 mg/die, ed è stata conseguenza di un effetto sugli enzimi metabolici epatici. Non sono stati osservati in pazienti umani effetti di clopidogrel alla dose terapeutica sugli enzimi metabolici epatici.

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

Non è stato osservato alcun effetto cancerogeno dopo la somministrazione di clopidogrel per 78 settimane nel topo e per 104 settimane nel ratto, fino a dosi di 77 mg/kg/die (che rappresenta almeno 25 volte l'esposizione osservata nell'uomo alla dose clinica di 75 mg/die).

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

Clopidogrel non ha mostrato alcun effetto sulla fertilità in ratti maschi e femmine né alcun effetto teratogeno sia nei ratti che nei conigli. Quando somministrato in ratti che allattavano, clopidogrel ha causato un leggero ritardo nello sviluppo della

prole. Studi farmacocinetici specifici condotti con clopidogrel radiomarcato hanno mostrato che il composto originario o i suoi metaboliti sono escreti nel latte. Di conseguenza, non può essere escluso un effetto diretto (lieve tossicità) o indiretto (scarsa appetibilità).

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato

Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione

Silice anidra colloidale

Olio di ricino idrogenato

Dimeticone

Film di rivestimento:

Idrossipropilmetilcellulosa 2910/ipromellosa (E464)

Macrogol 400

Diossido di titanio (E171)

Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione blister: OPA (poliammide orientata) /alluminio/PVC e foglio di alluminio in scatola di cartone.

Confezione: 28 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ecupharma S.r.l. - Via Mazzini 20 - 20123 Milano (Italia)

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

042402014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

03/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO