

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopidogrel/Acido acetilsalicilico Teva 75 mg/75 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di clopidogrel (come idrogenosolfato) e 75 mg di acido acetilsalicilico (ASA).

### Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 102,6 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compresse rivestite con film gialle, a forma di capsula. Le compresse hanno una lunghezza di 14,0 mm e una larghezza di 6,8 mm.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Clopidogrel/Acido acetilsalicilico Teva è indicato nella prevenzione di eventi di origine aterotrombotica in pazienti adulti già in trattamento con clopidogrel e acido acetilsalicilico (ASA). Clopidogrel/Acido acetilsalicilico Teva è un medicinale composto da una combinazione a dose fissa indicato per la prosecuzione della terapia nella:

- sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q), inclusi pazienti sottoposti a posizionamento di stent in seguito a intervento coronarico percutaneo
- infarto miocardico acuto con innalzamento del tratto ST nei pazienti in terapia farmacologica candidati alla terapia trombolitica.

Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.1.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

- Adulti e popolazione anziana  
Clopidogrel/Acido acetilsalicilico Teva va somministrato in dose giornaliera singola di 75 mg/75 mg.

Clopidogrel/Acido acetilsalicilico Teva viene assunto dopo aver iniziato un trattamento con clopidogrel e ASA somministrati separatamente.

- *In pazienti affetti da sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q): la durata ottimale del trattamento non è stata formalmente stabilita. I dati degli studi clinici sostengono l'uso fino a 12 mesi e il beneficio massimo è stato osservato a 3 mesi (vedere paragrafo 5.1). Se l'assunzione della combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico viene interrotta, i pazienti potrebbero beneficiare della*

- prosecuzione di un trattamento con un singolo antiaggregante piastrinico.
- *In pazienti affetti da infarto miocardico acuto con innalzamento del tratto ST*: la terapia deve essere iniziata il prima possibile dal momento della comparsa dei sintomi e deve essere 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). Se l'assunzione della combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico viene interrotta, i pazienti potrebbero beneficiare della prosecuzione di un trattamento con un singolo antiaggregante piastrinico.

Se non si assume una dose:

- Entro le 12 ore dall'orario regolare prestabilito: i pazienti devono prendere la dose immediatamente ed assumere quella successiva all'orario regolare prestabilito.
- Oltre le 12 ore: i pazienti devono prendere la dose all'orario regolare prestabilito e non assumere due dosi contemporaneamente.

- **Popolazione pediatrica**

La sicurezza e l'efficacia di clopidogrel/acido acetilsalicilico nei bambini e negli adolescenti con meno di 18 anni non sono ancora state determinate. La combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico non è raccomandata in questa popolazione.

- **Pazienti con insufficienza renale**

La combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico non deve essere usata in pazienti con insufficienza renale grave (vedere paragrafo 4.3). L'esperienza terapeutica in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata è limitata (vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda quindi cautela nell'uso della combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico in questi pazienti.

- **Insufficienza epatica**

La combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico non deve essere usata in pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.3). L'esperienza terapeutica in pazienti con moderata disfunzione epatica che possono avere una diatesi emorragica è limitata (vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda quindi cautela nell'uso della combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico in questi pazienti.

### Modo di somministrazione

Per uso orale.

Può essere somministrato durante o lontano dai pasti.

### **4.3 Controindicazioni**

A causa della presenza nel medicinale di entrambi i componenti, Clopidogrel/ Acido acetilsalicilico Teva è controindicato in caso di:

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

Inoltre, a causa della presenza di ASA, l'utilizzo è controindicato anche in caso di:

- Ipersensibilità a farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e sindrome asmatica, rinite e polipi nasali. Pazienti con mastocitosi preesistente, in cui l'uso di acido acetilsalicilico può indurre gravi reazioni di ipersensibilità (incluso lo shock circolatorio con vampate di calore, ipotensione, tachicardia e vomito).
- Insufficienza renale grave.
- Terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### *Sanguinamento e disturbi ematologici*

A causa del rischio di sanguinamento e di reazioni avverse di tipo ematologico, l'esecuzione di un esame emocromocitometrico e/o di altri esami appropriati deve essere presa in considerazione ogniqualvolta si presentino i sintomi clinici che suggeriscono sanguinamento durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8). Come associazione di due agenti antiaggreganti piastrinici, la combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico deve essere usata con cautela nei pazienti che possono essere a rischio di aumentato sanguinamento in seguito a trauma, chirurgia o altre condizioni patologiche e nei pazienti in trattamento con altri FANS compresi gli inibitori della COX-2, eparina, inibitori della glicoproteina IIb/IIIa o trombolitici o gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI). I pazienti devono essere accuratamente seguiti per individuare ogni segno di sanguinamento, compreso il sanguinamento occulto, in particolare durante le prime settimane di trattamento e/o dopo procedure cardiache invasive o interventi chirurgici. La somministrazione contemporanea della combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico con anticoagulanti orali non è raccomandata dato che può determinare l'aumento dell'intensità dei sanguinamenti (vedere paragrafo 4.5).

Prima di essere sottoposti ad eventuale intervento chirurgico e prima di assumere un qualsiasi nuovo medicinale i pazienti devono avvisare il medico ed il dentista che sono in trattamento con la combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico. Se un paziente deve sottoporsi ad intervento chirurgico elettivo, occorre rivedere la necessità di una terapia con due antiaggreganti piastrinici e prendere in esame anche la possibilità dell'uso di un solo antiaggregante piastrinico. Se i pazienti devono interrompere temporaneamente la terapia antiaggregante, la somministrazione della combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico deve essere sospesa 7 giorni prima dell'intervento.

La combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico prolunga il tempo di sanguinamento e va usata con cautela in pazienti che presentino lesioni a tendenza emorragica (particolarmente gastrointestinali e intraoculari).

I pazienti devono anche essere avvertiti che l'uso della combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico potrebbe prolungare un eventuale sanguinamento e che devono informare il medico in caso di emorragia anomala (per localizzazione o durata).

##### *Porpora trombotica trombocitopenica (PTT)*

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

##### *Emofilia acquisita*

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

##### *Attacco ischemico transitorio o ictus recenti*

L'associazione di ASA con clopidogrel ha mostrato un aumento di sanguinamento maggiore nei pazienti con attacco ischemico transitorio o ictus recenti che sono ad alto rischio di recidiva di eventi ischemici. Questa combinazione deve quindi essere somministrata con cautela al di fuori delle situazioni cliniche in cui l'associazione ha mostrato benefici.

##### *Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)*

Farmacogenetica: Quando clopidogrel viene somministrato alla dose raccomandata nei pazienti metabolizzatori lenti del CYP2C19, la formazione del metabolita attivo di clopidogrel è ridotta e

l'effetto sulla funzionalità piastrinica è minore. Sono disponibili dei test per identificare il genotipo CYP2C19 di un paziente.

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

#### *Reazioni crociate tra le tienopiridine*

I pazienti devono essere valutati per la storia clinica di ipersensibilità ad un'altra tienopiridina (come clopidogrel, ticlopidina, prasugrel) dal momento che una reattività crociata allergica è stata riportata tra le tienopiridine (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati"). Le tienopiridine possono provocare reazioni allergiche da lievi a gravi come rash, angioedema o reazioni crociate ematologiche come 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.

#### *Si raccomanda cautela a causa della presenza di ASA*

- nei pazienti con anamnesi di asma o disturbi allergici, per l'aumentato rischio di reazioni di ipersensibilità
- nei pazienti con gotta, poiché basse dosi di ASA aumentano le concentrazioni di urato
- nei bambini e nei giovani con meno di 18 anni di età, in quanto esiste una possibile associazione tra ASA e sindrome di Reye. La sindrome di Reye è una malattia molto rara che può essere fatale.

#### *Apparato gastrointestinale (GI)*

La combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con anamnesi di ulcera peptica o emorragia gastroduodenale oppure con disturbi minori del tratto gastrointestinale superiore dato che questi potrebbero essere causati da ulcere gastriche che possono portare a sanguinamento gastrico. Sono stati riportati effetti indesiderati dell'apparato gastrointestinale (GI) inclusi dolori di stomaco, bruciori, nausea, vomito e sanguinamento gastrointestinale. Anche se disturbi minori del tratto gastrointestinale superiore, quali dispepsia, sono comuni e possono manifestarsi in ogni momento durante la terapia, il medico deve vigilare sui segni di ulcerazioni e di sanguinamento, anche in assenza di disturbi gastrointestinali precedenti. I pazienti devono essere informati sui segni e sintomi degli effetti indesiderati gastrointestinali e su quali misure adottare nel caso si manifestino. (vedere paragrafo 4.8).

#### *Eccipienti*

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

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### *Anticoagulanti orali*

La somministrazione contemporanea della combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico con anticoagulanti orali non è raccomandata dato che può determinare l'aumento dell'intensità dei sanguinamenti (vedere paragrafo 4.4). Anche se, la somministrazione di clopidogrel 75 mg/die non ha modificato la farmacocinetica di S-warfarin o l'International Normalised Ratio (INR) nei pazienti in trattamento a lungo termine con warfarin, la co-somministrazione di clopidogrel e warfarin aumenta il rischio di sanguinamento a causa degli effetti indipendenti sull'emostasi.

#### *Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa*

La combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico va usata con cautela nei pazienti che assumono in

concomitanza inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (vedere paragrafo 4.4).

#### *Eparina*

In uno studio clinico condotto su soggetti sani, in seguito a somministrazione di clopidogrel non si è resa necessaria nessuna modifica della dose di eparina né è stato alterato l'effetto dell'eparina sulla coagulazione. La somministrazione contemporanea di eparina non ha avuto alcun effetto sull'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da clopidogrel. Tra la combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico 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, farmaci trombolitici fibrino o non-fibrino specifici ed eparine è stata studiata in pazienti con infarto miocardico acuto. L'incidenza di un sanguinamento clinicamente significativo era simile a quella osservata quando farmaci trombolitici ed eparina venivano somministrati insieme con ASA (vedere paragrafo 4.8). La sicurezza della somministrazione contemporanea della combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico con altri farmaci trombolitici non è stata formalmente stabilita e deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafo 4.4).

#### *FANS*

In uno studio clinico condotto su volontari sani, la somministrazione contemporanea di clopidogrel e naproxene ha determinato un aumento del sanguinamento gastrointestinale occulto. Di conseguenza, l'uso concomitante di FANS compresi gli inibitori della COX-2 non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

I dati sperimentali lasciano supporre che l'ibuprofene può inibire l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basso dosaggio sull'aggregazione piastrinica quando la somministrazione è concomitante. Tuttavia, i limiti di questi dati e le incertezze riguardanti l'estrapolazione di dati *ex-vivo* dalla situazione clinica implicano che non si possono trarre conclusioni certe su un uso regolare dell'ibuprofene e che non si ritengono probabili effetti clinicamente rilevanti per un uso occasionale dell'ibuprofene (vedere paragrafo 5.1).

#### *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 con clopidogrel*

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

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

#### *Inibitori della pompa protonica (IPP)*

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

Dati contraddittori sulle implicazioni cliniche di questa interazione farmacocinetica

(PK)/farmacodinamica (PD) in termini di eventi cardiovascolari maggiori sono stati riportati sia in studi clinici che osservazionali. Per precauzione, l'uso concomitante di omeprazolo o esomeprazolo deve essere scoraggiato (vedere paragrafo 4.4).

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

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

Non c'è dimostrazione che altri farmaci che riducono l'acidità gastrica quali gli antiH<sub>2</sub> (tranne la cimetidina che è un inibitore del CYP2C19) o gli antiacidi interferiscano con l'attività antiaggregante piastrinica di clopidogrel.

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

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

I dati dello studio CAPRIE indicano che fenitoina e tolbutamide che sono metabolizzati dal CYP2C9 possono essere co-somministrati con clopidogrel con sicurezza.

#### *Altre terapie concomitanti con ASA*

Con ASA sono state riportate interazioni con i seguenti medicinali:

#### *Uricosurici (benzbromarone, probenecide, sulfipirazone)*

Si raccomanda cautela poiché ASA può inibire l'effetto dei farmaci uricosurici attraverso l'eliminazione competitiva dell'acido urico.

#### *Metotressato*

A causa della presenza di ASA, il metotressato usato a dosi superiori a 20 mg/settimana deve essere somministrato con cautela in concomitanza con la combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico poiché quest'ultima può inibire l'eliminazione renale del metotressato, che può portare tossicità a livello del midollo osseo.

#### *Altre interazioni con ASA*

Sono state riportate anche interazioni tra i seguenti medicinali e dosi più elevate (anti-infiammatorie) di ASA: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), acetazolamide, antiepilettici (fenitoina e acido valproico), beta bloccanti, diuretici e ipoglicemizzanti orali.

#### *Altre interazioni con clopidogrel e ASA*

Più di 30.000 pazienti sono stati inclusi negli studi clinici con clopidogrel più ASA a dosi di mantenimento inferiori o uguali a 325 mg e hanno ricevuto diversi medicinali concomitanti inclusi diuretici, beta bloccanti, ACE inibitori, calcio antagonisti, ipocolesterolemizzanti, vasodilatatori coronarici, antidiabetici (inclusa insulina), antiepilettici e antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa senza evidenza di interazioni negative clinicamente significative.

Oltre alle informazioni sopra descritte sulle interazioni con medicinali specifici, non sono stati condotti studi di interazione con la combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico ed alcuni medicinali

comunemente somministrati ai pazienti affetti da patologia aterotrombotica.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### *Gravidanza*

Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione alla combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico durante la gravidanza. La combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico non va usata durante i primi due trimestri di gravidanza a meno che la condizione clinica della donna non richieda un trattamento con clopidogrel/ASA.

Data la presenza di ASA, la combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico è controindicata durante il terzo trimestre di gravidanza.

##### *Clopidogrel:*

Poichè non sono disponibili dati clinici sull'esposizione a clopidogrel durante la gravidanza, a scopo precauzionale è preferibile evitare l'uso di clopidogrel durante la gravidanza.

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

##### *ASA:*

Dosi basse (fino a 100 mg/die):

Gli studi clinici indicano che dosi fino a 100 mg/die limitate all'uso ostetrico, che richiede monitoraggio specialistico, sembrano sicure.

Dosi di 100-500 mg/die:

Non ci sono sufficienti esperienze cliniche sull'uso di dosi superiori a 100 mg/die e fino a 500 mg/die. Pertanto, le raccomandazioni riportate di seguito per dosi di 500 mg/die e superiori sono valide anche per questo range di dosaggio.

Dosi di 500 mg/die e superiori:

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influenzare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embriofetale. I dati emersi da studi epidemiologici indicano che esiste un maggior rischio di aborti, di malformazioni cardiache e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore di sintesi delle prostaglandine all'inizio della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache è aumentato da meno dell'1% a circa l'1,5%. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. Negli animali, è stato dimostrato che la somministrazione di inibitori della sintesi delle prostaglandine è causa di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Fino alla 24<sup>a</sup> settimana di amenorrea (5<sup>o</sup> mese di gravidanza), l'acido acetilsalicilico non va somministrato a meno che non sia strettamente necessario. In caso di somministrazione di acido acetilsalicilico ad una donna che cerca una gravidanza, o fino alla 24<sup>a</sup> settimana di amenorrea (5<sup>o</sup> mese di gravidanza), la dose deve essere la più bassa possibile e la durata del trattamento la più breve possibile.

Dall'inizio del sesto mese di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre:

- il feto a:
  - tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso ed ipertensione polmonare);
  - disfunzione renale, che può evolvere in insufficienza renale con oligo-idroamnios;
- la madre e il neonato, al termine di gravidanza, a:
  - possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto anti-aggregante che può manifestarsi anche a dosi molto basse;
  - inibizione delle contrazioni uterine con conseguente ritardo o prolungamento del travaglio.

##### *Allattamento*

Non è noto se clopidogrel è escreto nel latte umano. Gli studi su animali hanno dimostrato l'escrezione



di clopidogrel nel latte materno. È noto che ASA è escreto in quantità limitate nel latte umano. L'allattamento va interrotto durante un trattamento con la combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico.

#### *Fertilità*

Non sono noti dati sulla fertilità con la combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico. Negli studi condotti su animali non è stato dimostrato che clopidogrel altera la fertilità. Non è noto se ASA altera la fertilità.

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

La combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### *Riassunto del profilo di sicurezza*

La sicurezza di clopidogrel è stata valutata in più di 42.000 pazienti che hanno partecipato agli studi clinici, inclusi oltre 30.000 pazienti trattati con clopidogrel + ASA, e oltre 9.000 trattati per 1 anno o più. Le reazioni avverse clinicamente rilevanti osservate in quattro studi principali, lo studio CAPRIE (studio di confronto tra clopidogrel e ASA) e gli studi CURE, CLARITY e COMMIT (studi di confronto tra clopidogrel in associazione con ASA vs ASA da solo) sono discusse di seguito. Nello studio CAPRIE, clopidogrel 75 mg/die è risultato, nel complesso, comparabile a ASA 325 mg/die indipendentemente da età, sesso e razza dei pazienti. In aggiunta all'esperienza degli studi clinici, altre reazioni avverse sono state segnalate spontaneamente.

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

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

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

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

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

##### *Tabella delle reazioni avverse*

Nella tabella sottostante sono riportate reazioni avverse clinicamente rilevanti osservate negli studi clinici o che sono state segnalate spontaneamente con clopidogrel da solo, con ASA da solo\* o con clopidogrel in associazione ad ASA. La loro frequenza è definita utilizzando le seguenti convenzioni: comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $\leq 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro, non nota</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, inclusa neutropenia grave	Porpora trombotica trombocitopenica (PTT) (vedere paragrafo 4.4), anemia aplastica, pancitopenia, agranulocitosi, trombocitopenia grave, granulocitopenia, anemia, emofilia A acquisita
Disturbi del sistema immunitario				Shock anafilattico *, malattia da siero, reazioni anafilattoidi, acutizzazione dei sintomi allergici da allergia alimentare*, reazione crociata di ipersensibilità tra le tienopiridine (come ticlopidina, prasugrel) (vedere paragrafo 4.4)*.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Ipoglicemia*, gotta* (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi psichiatrici				Allucinazioni, confusione
Patologie del sistema nervoso		Sanguinamento intracranico (sono stati segnalati alcuni casi ad esito fatale), cefalea, parestesia, capogiro		Alterazioni del gusto
Patologie dell'occhio		Sanguinamento intraoculare (congiuntivale, oculare, retinico)		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine	Perdita dell'udito* o tinnito*
Patologie vascolari	Ematoma			Emorragia grave, emorragia da ferita chirurgica, vasculite, ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi			Sanguinamento del tratto respiratorio (emottisi, emorragia polmonare), broncospasmo, polmonite interstiziale, edema polmonare non cardiogeno nel contesto di una reazione di ipersensibilità dovuta all'uso cronico di acido acetilsalicilico*, 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, ulcera/perforazione gastroduodenale)*, Coliti (compresa colite ulcerosa o linfocitica), disturbi del tratto gastrointestinale superiore*, quali gastralgia (vedere paragrafo 4.4), stomatite. Patologie del tratto gastrointestinale superiore

				(esofagiti, ulcera esofagea, perforazione, gastrite erosiva, duodenite erosiva; ulcera/perforazione gastroduodenale)*, patologie del tratto gastrointestinale inferiore (ulcere dell'intestino tenue [digiuno e ileo] e crasso [colon e retto], ulcera intestinale, colite e perforazione intestinale)*, disturbi del tratto gastrointestinale superiore*, quali gastralgia (vedere paragrafo 4.4), queste reazioni gastrointestinali correlate all'acido acetilsalicilico possono essere, o meno, associate a emorragia, e possono verificarsi a qualsiasi dose di acido acetilsalicilico e in pazienti con o senza sintomi di allarme o anamnesi precedente di gravi eventi gastrointestinali*. Coliti (compresa colite ulcerosa o linfocitica),
Patologie epatobiliari				Insufficienza epatica acuta, danno epatico principalmente epatocellulare*, epatite, aumento degli enzimi epatici*, test di funzionalità epatica anormale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Ecchimosi	Rash, prurito, sanguinamento cutaneo (porpora)		Dermatite bollosa (necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens Johnson, eritema multiforme), angioedema, sindrome di ipersensibilità indotta da farmaci, rash da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), rash eritematoso o esfoliativo, orticaria, eczema, lichen planus
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Sanguinamento muscoloscheletrico (emartro), artrite, artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie		Ematuria		Insufficienza renale acuta (soprattutto in pazienti con insufficienza renale pre-esistente, scompenso cardiaco, sindrome nefritica, o trattamento concomitante con diuretici)*, glomerulonefrite, aumento della creatinina nel sangue
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sanguinamento in sede di iniezione			Febbre
Esami diagnostici		Aumento del		

		tempo di sanguinamento, diminuzione dei neutrofili, diminuzione delle piastrine		
--	--	---	--	--

\* Informazioni riportate in letteratura per ASA (frequenza “non nota”).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

### **4.9 Sovradosaggio**

Non vi sono informazioni sul sovradosaggio con la combinazione clopidogrel/acido acetilsalicilico.

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

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

ASA: i sintomi riportati di seguito sono associati a intossicazione moderata: capogiri, cefalea, tinnito, confusione e sintomi gastrointestinali (nausea, vomito e dolore gastrico).

In caso di intossicazione severa, si manifestano gravi disturbi dell'equilibrio acido-base. Una iperventilazione iniziale determina alcalosi respiratoria. Si manifesta poi acidosi respiratoria a causa dell'effetto soppressivo sul centro respiratorio. Un'acidosi metabolica è causata anche dalla presenza di salicilati. Premesso che ragazzi, bambini in età infantile e bambini piccoli spesso si vedono solo ad uno stadio di intossicazione avanzato, di solito hanno già raggiunto lo stadio dell'acidosi.

Possono manifestarsi anche i sintomi riportati di seguito: ipertermia e sudorazione, che determinano disidratazione, irrequietezza, convulsioni, allucinazioni e ipoglicemia. Una depressione del sistema nervoso può sfociare in coma, collasso cardiovascolare e arresto respiratorio. La dose letale di acido acetilsalicilico è 25-30 g. Concentrazioni di salicilati nel plasma superiori a 300 mg/l (1,67 mmol/l) indicano intossicazione.

Può verificarsi edema polmonare non cardiogeno in caso di sovradosaggio acuto e cronico di acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.8).

Se è stata ingerita una dose tossica, è necessario il ricovero in ospedale. In caso di intossicazione moderata si può provare ad indurre il vomito; in caso di fallimento, è indicata una lavanda gastrica (se eseguita entro un'ora dall'ingestione). Vengono poi somministrati carbone attivo (adsorbente) e solfato di sodio (lassativo). È indicata alcalinizzazione dell'urina (250 mmol di bicarbonato di sodio per 3 ore) con monitoraggio del pH dell'urina. In caso di intossicazione severa si preferisce un trattamento con emodialisi. Altri segni di intossicazione vanno trattati in base ai sintomi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina, Codice ATC: B01AC30.

### *Meccanismo d'azione*

Clopidogrel è un profarmaco, uno dei suoi metaboliti è un inibitore dell'aggregazione piastrinica. Clopidogrel deve essere metabolizzato dagli enzimi del CYP450 per produrre il metabolita attivo che inibisce l'aggregazione piastrinica. Il metabolita attivo di clopidogrel inibisce selettivamente il legame dell'adenosina-difosfato (ADP) al suo recettore piastrinico P2Y<sub>12</sub>, e di conseguenza inibisce l'attivazione del complesso glicoproteico GPIIb-IIIa mediata dall'ADP, e pertanto l'aggregazione piastrinica risulta inibita. A causa del legame irreversibile, le piastrine esposte a clopidogrel sono influenzate per il resto della loro vita (circa 7-10 giorni) ed il recupero della funzione piastrinica normale avviene con un andamento dipendente dal ricambio piastrinico. Anche l'aggregazione piastrinica indotta da agonisti diversi dall'ADP è inibita dal blocco dell'amplificazione dell'attivazione piastrinica dovuta all'ADP rilasciato.

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

### *Proprietà farmacodinamiche*

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

L'acido acetilsalicilico inibisce l'aggregazione piastrinica mediante il blocco irreversibile della ciclossigenasi prostaglandinica e quindi inibisce la sintesi del trombossano A<sub>2</sub>, un induttore della aggregazione piastrinica e della vasocostrizione. Questo effetto dura per l'intero ciclo di vita delle piastrine.

I dati sperimentali lasciano supporre che l'ibuprofene può inibire l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basso dosaggio sull'aggregazione piastrinica quando la somministrazione è concomitante. Da uno studio è emerso che quando una dose singola di ibuprofene 400 mg veniva assunta entro le 8 ore che precedevano o i 30 minuti che seguivano la somministrazione di acido acetilsalicilico a rilascio immediato (81 mg), si verificava una riduzione dell'effetto dell'ASA sulla formazione di trombossano o sull'aggregazione piastrinica. Tuttavia, i limiti di questi dati e le incertezze riguardanti l'extrapolazione dei dati *ex vivo* alla situazione clinica implicano che non si possono trarre conclusioni certe su un uso regolare dell'ibuprofene e che non si ritengono probabili effetti di rilevanza clinica per un uso occasionale dell'ibuprofene.

### *Efficacia e sicurezza clinica*

La sicurezza e l'efficacia di clopidogrel + ASA sono state valutate in tre studi in doppio-cieco che hanno coinvolto più di 61.900 pazienti: lo studio CURE, CLARITY e COMMIT, di confronto tra clopidogrel + ASA vs ASA da solo, entrambi somministrati in associazione con altre terapie standard.

Lo studio CURE è stato condotto su 12.562 pazienti con sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q), che avevano presentato l'inizio del loro più recente episodio di dolore toracico o sintomi coerenti con ischemia nelle 24 ore precedenti. I pazienti dovevano presentare o modificazioni ECG compatibili con nuova ischemia o elevazione degli enzimi cardiaci o della troponina I o T almeno 2 volte il limite superiore della norma. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con clopidogrel (dose di carico 300 mg seguita da 75 mg/die, N=6.259) + ASA (75-325 mg una volta al giorno) o ASA da solo (N=6.303) (75-325 mg una volta al giorno), e altre terapie standard. I pazienti sono stati trattati fino ad un anno.

Nello studio CURE, 823 pazienti (6,6%) hanno ricevuto una terapia concomitante di antagonisti dei recettori GPIIb/IIIa. Eparine sono state somministrate a più del 90% dei pazienti e la percentuale relativa di sanguinamento per clopidogrel + ASA e ASA da solo non è stata significativamente influenzata dalla terapia concomitante con eparina.

Il numero di pazienti che ha manifestato l'endpoint primario [morte cardiovascolare, infarto miocardico (IM), o ictus] è stato di 582 (9,3%) nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA e di 719 (11,4%) nel gruppo trattato con ASA da solo, con una riduzione del rischio relativo del 20% (RRR) (IC 95% da 10% a 28%;  $p=0,00009$ ) per il gruppo clopidogrel + ASA (17% di riduzione del rischio relativo quando i pazienti sono stati trattati in modo conservativo, 29% quando sono stati sottoposti a angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA) con o senza stent e 10% quando sono stati sottoposti a innesto di bypass aortocoronarico (CABG)). Sono stati prevenuti nuovi eventi cardiovascolari (endpoint primario) con una riduzione del rischio relativo del 22% (IC: da 8,6 a 33,4), 32% (IC: da 12,8 a 46,4), 4% (IC: da -26,9 a 26,7), 6% (IC: da -33,5 a 34,3) e 14% (IC: da -31,6 a 44,2), durante gli intervalli dello studio 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 e 9-12 mesi, rispettivamente. Pertanto, oltre a 3 mesi di trattamento, il beneficio osservato nel gruppo clopidogrel + ASA non era ulteriormente aumentato mentre il rischio di emorragia persisteva (vedere paragrafo 4.4).

L'uso di clopidogrel nel CURE era associato con una diminuzione della necessità di un trattamento trombolitico (RRR = 43,3%; IC: da 24,3% a 57,5%) e inibitori di GPIIb/IIIa (RRR = 18,2%; IC: 6,5%, 28,3%).

Il numero di pazienti che ha manifestato l'endpoint co-primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus o ischemia refrattaria) è stato di 1.035 (16,5%) nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA e di 1.187 (18,8%) nel gruppo trattato con ASA da solo, con una riduzione del rischio relativo del 14% (IC 95% da 6% a 21%,  $p=0,0005$ ) per il gruppo trattato con clopidogrel + ASA. Questo beneficio è stato principalmente determinato da una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza dell'infarto miocardico [287 (4,6%) nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA e 363 (5,8%) nel gruppo trattato con ASA da solo]. Non si è osservato nessun effetto sulla percentuale di riospedalizzazione per angina instabile.

I risultati ottenuti nelle popolazioni con caratteristiche differenti (per es. angina instabile o infarto miocardico senza onde Q, livelli di rischio basso o alto, diabete, necessità di rivascularizzazione, età, sesso, ecc.) si sono rivelati coerenti con i risultati dell'analisi primaria. In particolare, in un'analisi a posteriori in 2.172 pazienti (17% della popolazione totale dello studio CURE) che erano stati sottoposti a posizionamento di stent (Stent-CURE), i dati hanno mostrato una significativa RRR del 26,2% a favore di clopidogrel per l'endpoint co-primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus) ed una significativa RRR del 23,9% per il secondo endpoint co-primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus o ischemia refrattaria). Inoltre, il profilo di sicurezza di clopidogrel in questo sottogruppo di pazienti non ha evidenziato particolari problemi. Pertanto, i risultati ottenuti da questo sottogruppo sono in linea con i risultati complessivi dello studio.

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

Lo studio CLARITY ha arruolato 3.491 pazienti che si presentavano entro 12 ore dall'esordio di un IM con innalzamento del tratto ST ed erano candidati alla terapia trombolitica. I pazienti hanno ricevuto clopidogrel (dose di carico di 300 mg, seguita da 75 mg/die,  $n=1.752$ ) + ASA oppure ASA da solo ( $n=1.739$ ) (dose di carico da 150 a 325 mg, seguita da 75-162 mg/die), un farmaco fibrinolitico e, laddove necessario, eparina. I pazienti sono stati osservati per 30 giorni. L'endpoint primario era rappresentato dalla comparsa di uno dei seguenti eventi: occlusione dell'arteria correlata all'infarto, riscontrabile all'angiografia pre-dimissione, oppure la morte, oppure una recidiva di IM prima della coronarografia. Per i pazienti che non sono stati sottoposti a coronarografia, l'endpoint primario era rappresentato da morte o recidiva di IM entro il giorno 8 oppure entro la dimissione dall'ospedale. La popolazione dei pazienti includeva il 19,7% di donne e il 29,2% di pazienti di età  $\geq 65$  anni.

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% beta bloccanti, il 54,7% ACE inibitori e il 63% statine.

L'incidenza dell'endpoint primario è stata del quindici per cento (15,0%) nei pazienti del gruppo trattato con clopidogrel + ASA e del 21,7% nei pazienti del gruppo trattato con ASA da solo, con una riduzione assoluta del 6,7% ed una riduzione del rischio del 36 % a favore di clopidogrel (95% CI: 24, 47%;  $p < 0,001$ ), principalmente correlata ad una riduzione delle occlusioni delle arterie correlate all'infarto. Tale beneficio è stato coerente in tutti i sottogruppi prespecificati inclusi i sottogruppi per età e sesso, localizzazione dell'infarto e tipo di fibrinolitico o eparina utilizzati.

Lo studio COMMIT con disegno fattoriale 2x2 ha arruolato 45.852 pazienti che si presentavano entro le 24 ore dall'inizio dei sintomi di sospetto IM, con il supporto di anomalie all'ECG (ad es. innalzamento del tratto ST, abbassamento del tratto ST oppure blocco di branca sinistro). I pazienti hanno ricevuto clopidogrel (75 mg/die,  $n=22.961$ ) in associazione con ASA (162 mg/die), oppure ASA da solo (162 mg/die) ( $n=22.891$ ) per 28 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale. Gli endpoint co-primari erano morte da qualsiasi causa e la prima comparsa di re-infarto, ictus o morte. La popolazione ha incluso il 27,8% di donne, il 58,4% di pazienti di età  $\geq 60$  anni (26%  $\geq 70$  anni) e il 54,5% di pazienti ha ricevuto fibrinolitici.

Clopidogrel + ASA ha ridotto in modo significativo del 7% ( $p = 0,029$ ) il rischio relativo di morte da qualsiasi causa, e del 9% ( $p = 0,002$ ) il rischio relativo della combinazione di re-infarto, ictus o morte, con una riduzione assoluta dello 0,5% e dello 0,9%, rispettivamente. Tale beneficio è stato coerente per età, sesso e utilizzo o meno di fibrinolitici ed è stato osservato già nelle prime 24 ore.

#### *Popolazione pediatrica*

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con la combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento delle aterosclerosi coronariche (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Clopidogrel:

#### *Assorbimento*

Dopo dosi orali singole e ripetute di 75 mg/die, clopidogrel viene rapidamente assorbito. Il picco dei livelli plasmatici medi di clopidogrel non modificato (circa 2.2-2.5 ng/ml dopo dose orale singola di 75 mg) si verifica 45 minuti circa dopo la somministrazione. L'assorbimento è almeno del 50% sulla base dell'escrezione urinaria dei metaboliti di clopidogrel.

#### *Distribuzione*

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

#### *Biotrasformazione*

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

Dopo somministrazione di una singola dose di carico da 300 mg di clopidogrel, la  $C_{max}$  del

metabolita attivo è risultata due volte superiore a quella dopo somministrazione della dose di mantenimento di 75 mg per la durata di 4 giorni. La  $C_{max}$  si osserva approssimativamente tra 30 e 60 minuti dalla somministrazione.

#### *Eliminazione*

Nell'uomo dopo una dose orale di clopidogrel marcato con  $^{14}C$ , circa il 50% viene escreto nelle urine e circa il 46% nelle feci entro 120 ore dalla somministrazione. Dopo una dose singola di 75 mg, clopidogrel ha una emivita di circa 6 ore. L'emivita di eliminazione del principale metabolita (inattivo) circolante è di 8 ore sia dopo somministrazione di dose singola che ripetuta.

#### *Farmacogenetica*

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

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

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

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

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



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

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

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

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

### Popolazioni speciali

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

#### *Insufficienza renale*

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

#### *Insufficienza epatica*

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

#### *Razza*

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

### Acido acetilsalicilico (ASA):

#### *Assorbimento*

In seguito all'assorbimento, l'ASA contenuto nella combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico viene idrolizzato a acido salicilico con un picco plasmatico di acido salicilico che si manifesta entro 1 ora dalla somministrazione; tali livelli plasmatici di ASA non sono più rilevabili dopo 1,5-3 ore dalla somministrazione.

#### *Distribuzione*

Il legame di ASA alle proteine plasmatiche è scarso ed il suo volume apparente di distribuzione è basso (10 l). Il suo metabolita, l'acido salicilico, è fortemente legato alle proteine plasmatiche, ma il suo legame è dipendente dalla concentrazione (non lineare). A concentrazioni basse (<100 microgrammi/ml), circa il 90% dell'acido salicilico si lega all'albumina. L'acido salicilico è ampiamente distribuito in tutti i tessuti e fluidi dell'organismo, inclusi il sistema nervoso centrale, il latte umano, ed i tessuti fetali.

#### *Biotrasformazione ed eliminazione*

L'ASA contenuto nella combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico viene rapidamente idrolizzato nel plasma a acido salicilico, con un'emivita di 0,3-0,4 ore a dosi di ASA comprese tra 75 e

100 mg. L'acido salicilico è coniugato principalmente nel fegato per formare acido salicilurico, un glucuronide fenolico, un glucuronide acilico e altri metaboliti minori. L'acido salicilico contenuto nella combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico possiede un'emivita plasmatica di circa 2 ore. Il metabolismo dei salicilati è saturabile e la clearance corporea totale diminuisce a concentrazioni sieriche più elevate a causa della limitata capacità del fegato di formare sia l'acido salicilurico che il glucuronide fenolico. Dopo dosi tossiche (10-20 g), l'emivita plasmatica può aumentare oltre le 20 ore. A dosi elevate di ASA, l'eliminazione dell'acido salicilico segue una cinetica di ordine zero (cioè il tasso di eliminazione è costante in relazione alla concentrazione plasmatica), con un'emivita apparente di 6 ore o superiore. L'escrezione renale del principio attivo non modificato dipende dal pH urinario. Quando il pH urinario aumenta oltre 6,5, la clearance renale del salicilato libero aumenta da <5% a >80%. Dopo somministrazione di dosi terapeutiche, circa il 10% viene eliminato nelle urine come acido salicilico, il 75 % come acido salicilurico, il 10% come glucuronide fenolico ed il 5% come glucuronide acilico dell'acido salicilico.

In base alle caratteristiche farmacocinetiche e metaboliche di entrambi i composti, è improbabile che si manifestino interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

Non è stato osservato alcun effetto carcinogenico in seguito a somministrazione di clopidogrel nel topo per 78 settimane e nel ratto per 104 settimane fino alla dose di 77 mg/kg/die (il che rappresenta almeno 25 volte l'esposizione che si verifica alla dose clinica di 75 mg/die nell'uomo).

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

Clopidogrel non ha mostrato alcun effetto sulla fertilità in ratti maschi e femmine e non ha mostrato alcun effetto teratogeno né nel ratto né nel coniglio. Quando somministrato in ratti che allattavano clopidogrel ha causato un leggero ritardo nello sviluppo della prole. Studi farmacocinetici specifici condotti con clopidogrel marcato hanno permesso di osservare che il composto principale e i suoi metaboliti sono escreti nel latte. Conseguentemente non può essere escluso un effetto diretto (lieve tossicità) o indiretto (scarsa palatabilità).

Acido acetilsalicilico: studi di dose singola hanno mostrato che la tossicità orale di ASA è bassa. Studi di tossicità a dosi ripetute hanno mostrato che dosi fino a 200 mg/kg/die sono ben tollerate nel ratto; il cane sembra essere più sensibile, probabilmente a causa della sensibilità elevata dei canidi agli effetti ulcerogeni dei FANS. Non sono state evidenziate problematiche di rilievo sulla genotossicità o sulla clastogenicità di ASA. Sebbene non siano stati condotti studi formali di carcinogenesi con ASA, è stato mostrato che non è un promotore di neoplasie.

I dati sulla tossicità riproduttiva hanno mostrato che ASA è teratogeno in diversi animali da laboratorio.

Negli animali, è stato dimostrato che la somministrazione di un inibitore di sintesi delle prostaglandine determina un aumento della perdita pre e post-impianto e letalità embrio-fetale. Inoltre, negli animali ai quali è stato somministrato un inibitore di sintesi delle prostaglandine durante il periodo

organogenetico è stato riscontrato anche un aumento dell'incidenza di varie malformazioni, comprese quelle cardiovascolari.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Idrossipropilcellulosa 100 cP  
Crospovidone (tipo A)  
Acido stearico  
Croscarmellosa sodica  
Olio vegetale idrogenato  
Sodio laurilsolfato

#### Rivestimento della compressa:

Ipromellosa 15 cP  
Polidestrosio  
Titanio diossido (E171)  
Chinolina lacca di alluminio giallo (E104)  
Talco  
Maltodestrina  
Trigliceridi a catena media  
Ferro ossido giallo (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

18 mesi.

Dopo la prima apertura del flacone: 30 giorni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister Alluminio+ Essiccante - Alluminio. Confezioni da 14, 28 e 30 compresse rivestite con film.

Flaconi bianchi in HDPE con chiusure a prova di bambino in polipropilene verde (PP) con essiccante. Confezione da 30 compresse rivestite con film.

Flaconi bianchi in HDPE multistrato con chiusure a prova di bambino in polipropilene verde (PP) con essiccante. Confezione da 30 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Paesi Bassi

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

EU/1/14/942/001-005

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopidogrel/Acido acetilsalicilico Teva 75 mg/100 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di clopidogrel (come idrogenosolfato) e 100 mg di acido acetilsalicilico (ASA).

### Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 117,8 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compresse rivestite con film da rosa a rosa chiaro, a forma di capsula. Le compresse hanno una lunghezza di 14,0 mm e una larghezza di 6,8 mm.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Clopidogrel/Acido acetilsalicilico Teva è indicato nella prevenzione di eventi di origine aterotrombotica in pazienti adulti già in trattamento con clopidogrel e acido acetilsalicilico (ASA). Clopidogrel/Acido acetilsalicilico Teva è un medicinale composto da una combinazione a dose fissa indicato per la prosecuzione della terapia nella:

- sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q), inclusi pazienti sottoposti a posizionamento di stent in seguito a intervento coronarico percutaneo
- infarto miocardico acuto con innalzamento del tratto ST nei pazienti in terapia farmacologica candidati alla terapia trombolitica.

Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.1.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

- Adulti e popolazione anziana

Clopidogrel/Acido acetilsalicilico Teva va somministrato in dose giornaliera singola di 75 mg/100 mg.

Clopidogrel/Acido acetilsalicilico Teva viene assunto dopo aver iniziato un trattamento con clopidogrel e ASA somministrati separatamente.

- *In pazienti affetti da sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q): la durata ottimale del trattamento non è stata formalmente stabilita. I dati degli studi clinici sostengono l'uso fino a 12 mesi e il beneficio massimo è stato osservato a 3 mesi (vedere paragrafo 5.1). Se l'assunzione della combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico viene interrotta, i pazienti potrebbero beneficiare della prosecuzione di un trattamento con un singolo antiaggregante piastrinico.*

- *In pazienti affetti da infarto miocardico acuto con innalzamento del tratto ST: la terapia deve essere iniziata il prima possibile dal momento della comparsa dei sintomi e deve essere 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). Se l'assunzione della combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico viene interrotta, i pazienti potrebbero beneficiare della prosecuzione di un trattamento con un singolo antiaggregante piastrinico.*

Se non si assume una dose:

- Entro le 12 ore dall'orario regolare prestabilito: i pazienti devono prendere la dose immediatamente ed assumere quella successiva all'orario regolare prestabilito.
- Oltre le 12 ore: i pazienti devono prendere la dose all'orario regolare prestabilito e non assumere due dosi contemporaneamente.

- **Popolazione pediatrica**

La sicurezza e l'efficacia di clopidogrel/acido acetilsalicilico nei bambini e negli adolescenti con meno di 18 anni non sono ancora state determinate. La combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico non è raccomandata in questa popolazione.

- **Pazienti con insufficienza renale**

La combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico non deve essere usata in pazienti con insufficienza renale grave (vedere paragrafo 4.3). L'esperienza terapeutica in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata è limitata (vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda quindi cautela nell'uso della combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico in questi pazienti.

- **Insufficienza epatica**

La combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico non deve essere usata in pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.3). L'esperienza terapeutica in pazienti con moderata disfunzione epatica che possono avere una diatesi emorragica è limitata (vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda quindi cautela nell'uso della combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico in questi pazienti.

### Modo di somministrazione

Per uso orale.

Può essere somministrato durante o lontano dai pasti.

### **4.3 Controindicazioni**

A causa della presenza nel medicinale di entrambi i componenti, Clopidogrel/ Acido acetilsalicilico Teva è controindicato in caso di:

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

Inoltre, a causa della presenza di ASA, l'utilizzo è controindicato anche in caso di:

- Ipersensibilità a farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e sindrome asmatica, rinite e polipi nasali. Pazienti con mastocitosi preesistente, in cui l'uso di acido acetilsalicilico può indurre gravi reazioni di ipersensibilità (incluso lo shock circolatorio con vampate di calore, ipotensione, tachicardia e vomito).
- Insufficienza renale grave.
- Terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### *Sanguinamento e disturbi ematologici*

A causa del rischio di sanguinamento e di reazioni avverse di tipo ematologico, l'esecuzione di un esame emocromocitometrico e/o di altri esami appropriati deve essere presa in considerazione ogniqualvolta si presentino i sintomi clinici che suggeriscono sanguinamento durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8). Come associazione di due agenti antiaggreganti piastrinici, la combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico deve essere usata con cautela nei pazienti che possono essere a rischio di aumentato sanguinamento in seguito a trauma, chirurgia o altre condizioni patologiche e nei pazienti in trattamento con altri FANS compresi gli inibitori della COX-2, eparina, inibitori della glicoproteina IIb/IIIa o trombolitici o gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI). I pazienti devono essere accuratamente seguiti per individuare ogni segno di sanguinamento, compreso il sanguinamento occulto, in particolare durante le prime settimane di trattamento e/o dopo procedure cardiache invasive o interventi chirurgici. La somministrazione contemporanea della combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico con anticoagulanti orali non è raccomandata dato che può determinare l'aumento dell'intensità dei sanguinamenti (vedere paragrafo 4.5).

Prima di essere sottoposti ad eventuale intervento chirurgico e prima di assumere un qualsiasi nuovo medicinale i pazienti devono avvisare il medico ed il dentista che sono in trattamento con la combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico. Se un paziente deve sottoporsi ad intervento chirurgico elettivo, occorre rivedere la necessità di una terapia con due antiaggreganti piastrinici e prendere in esame anche la possibilità dell'uso di un solo antiaggregante piastrinico. Se i pazienti devono interrompere temporaneamente la terapia antiaggregante, la somministrazione della combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico deve essere sospesa 7 giorni prima dell'intervento.

La combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico prolunga il tempo di sanguinamento e va usata con cautela in pazienti che presentino lesioni a tendenza emorragica (particolarmente gastrointestinali e intraoculari).

I pazienti devono anche essere avvertiti che l'uso della combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico potrebbe prolungare un eventuale sanguinamento e che devono informare il medico in caso di emorragia anomala (per localizzazione o durata).

### *Porpora trombotica trombocitopenica (PTT)*

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

### *Emofilia acquisita*

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

### *Attacco ischemico transitorio o ictus recenti*

L'associazione di ASA con clopidogrel ha mostrato un aumento di sanguinamento maggiore nei pazienti con attacco ischemico transitorio o ictus recenti che sono ad alto rischio di recidiva di eventi ischemici. Questa combinazione deve quindi essere somministrata con cautela al di fuori delle situazioni cliniche in cui l'associazione ha mostrato benefici.

### *Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)*

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

CYP2C19 di un paziente.

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

#### *Reazioni crociate tra le tienopiridine*

I pazienti devono essere valutati per la storia clinica di ipersensibilità ad un'altra tienopiridina (come clopidogrel, ticlopidina, prasugrel) dal momento che una reattività crociata allergica è stata riportata tra le tienopiridine (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati"). Le tienopiridine possono provocare reazioni allergiche da lievi a gravi come rash, angioedema o reazioni crociate ematologiche come 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.

#### *Si raccomanda cautela a causa della presenza di ASA*

- nei pazienti con anamnesi di asma o disturbi allergici, per l'aumentato rischio di reazioni di ipersensibilità
- nei pazienti con gotta, poiché basse dosi di ASA aumentano le concentrazioni di urato
- nei bambini e nei giovani con meno di 18 anni di età, in quanto esiste una possibile associazione tra ASA e sindrome di Reye. La sindrome di Reye è una malattia molto rara che può essere fatale.

#### *Apparato gastrointestinale (GI)*

La combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con anamnesi di ulcera peptica o emorragia gastroduodenale oppure con disturbi minori del tratto gastrointestinale superiore dato che questi potrebbero essere causati da ulcere gastriche che possono portare a sanguinamento gastrico. Sono stati riportati effetti indesiderati dell'apparato gastrointestinale (GI) inclusi dolori di stomaco, bruciori, nausea, vomito e sanguinamento gastrointestinale. Anche se disturbi minori del tratto gastrointestinale superiore, quali dispepsia, sono comuni e possono manifestarsi in ogni momento durante la terapia, il medico deve vigilare sui segni di ulcerazioni e di sanguinamento, anche in assenza di disturbi gastrointestinali precedenti. I pazienti devono essere informati sui segni e sintomi degli effetti indesiderati gastrointestinali e su quali misure adottare nel caso si manifestino. (vedere paragrafo 4.8).

#### *Eccipienti*

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

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### *Anticoagulanti orali*

La somministrazione contemporanea della combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico con anticoagulanti orali non è raccomandata dato che può determinare l'aumento dell'intensità dei sanguinamenti (vedere paragrafo 4.4). Anche se, la somministrazione di clopidogrel 75 mg/die non ha modificato la farmacocinetica di S-warfarin o l'International Normalised Ratio (INR) nei pazienti in trattamento a lungo termine con warfarin, la co-somministrazione di clopidogrel e warfarin aumenta il rischio di sanguinamento a causa degli effetti indipendenti sull'emostasi.

#### *Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa*

La combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico va usata con cautela nei pazienti che assumono in concomitanza inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (vedere paragrafo 4.4).



### *Eparina*

In uno studio clinico condotto su soggetti sani, in seguito a somministrazione di clopidogrel non si è resa necessaria nessuna modifica della dose di eparina né è stato alterato l'effetto dell'eparina sulla coagulazione. La somministrazione contemporanea di eparina non ha avuto alcun effetto sull'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da clopidogrel. Tra la combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico 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, farmaci trombolitici fibrinolitici o non-fibrinolitici specifici ed eparine è stata studiata in pazienti con infarto miocardico acuto. L'incidenza di un sanguinamento clinicamente significativo era simile a quella osservata quando farmaci trombolitici ed eparina venivano somministrati insieme con ASA (vedere paragrafo 4.8). La sicurezza della somministrazione contemporanea della combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico con altri farmaci trombolitici non è stata formalmente stabilita e deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafo 4.4).

### *FANS*

In uno studio clinico condotto su volontari sani, la somministrazione contemporanea di clopidogrel e naprossene ha determinato un aumento del sanguinamento gastrointestinale occulto. Di conseguenza, l'uso concomitante di FANS compresi gli inibitori della COX-2 non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

I dati sperimentali lasciano supporre che l'ibuprofene può inibire l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basso dosaggio sull'aggregazione piastrinica quando la somministrazione è concomitante. Tuttavia, i limiti di questi dati e le incertezze riguardanti l'estrapolazione di dati *ex-vivo* dalla situazione clinica implicano che non si possono trarre conclusioni certe su un uso regolare dell'ibuprofene e che non si ritengono probabili effetti clinicamente rilevanti per un uso occasionale dell'ibuprofene (vedere paragrafo 5.1).

### *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 con clopidogrel*

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

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

### *Inibitori della pompa protonica (IPP)*

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

Dati contraddittori sulle implicazioni cliniche di questa interazione farmacocinetica (PK)/farmacodinamica (PD) in termini di eventi cardiovascolari maggiori sono stati riportati sia in studi

clinici che osservazionali. Per precauzione, l'uso concomitante di omeprazolo o esomeprazolo deve essere scoraggiato (vedere paragrafo 4.4).

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

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

Non c'è dimostrazione che altri farmaci che riducono l'acidità gastrica quali gli antiH<sub>2</sub> (tranne la cimetidina che è un inibitore del CYP2C19) o gli antiacidi interferiscano con l'attività antiaggregante piastrinica di clopidogrel.

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

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

I dati dello studio CAPRIE indicano che fenitoina e tolbutamide che sono metabolizzati dal CYP2C9 possono essere co-somministrati con clopidogrel con sicurezza.

#### *Altre terapie concomitanti con ASA*

Con ASA sono state riportate interazioni con i seguenti medicinali:

#### *Uricosurici (benzbromarone, probenecide, sulfipirazone)*

Si raccomanda cautela poiché ASA può inibire l'effetto dei farmaci uricosurici attraverso l'eliminazione competitiva dell'acido urico.

#### *Metotressato*

A causa della presenza di ASA, il metotressato usato a dosi superiori a 20 mg/settimana deve essere somministrato con cautela in concomitanza con la combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico poiché quest'ultima può inibire l'eliminazione renale del metotressato, che può portare tossicità a livello del midollo osseo.

#### *Altre interazioni con ASA*

Sono state riportate anche interazioni tra i seguenti medicinali e dosi più elevate (anti-infiammatorie) di ASA: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), acetazolamide, antiepilettici (fenitoina e acido valproico), beta bloccanti, diuretici e ipoglicemizzanti orali.

#### *Altre interazioni con clopidogrel e ASA*

Più di 30.000 pazienti sono stati inclusi negli studi clinici con clopidogrel più ASA a dosi di mantenimento inferiori o uguali a 325 mg e hanno ricevuto diversi medicinali concomitanti inclusi diuretici, beta bloccanti, ACE inibitori, calcio antagonisti, ipocolesterolemizzanti, vasodilatatori coronarici, antidiabetici (inclusa insulina), antiepilettici e antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa senza evidenza di interazioni negative clinicamente significative.

Oltre alle informazioni sopra descritte sulle interazioni con medicinali specifici, non sono stati condotti studi di interazione con la combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico ed alcuni medicinali comunemente somministrati ai pazienti affetti da patologia aterotrombotica.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione alla combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico durante la gravidanza. La combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico non va usata durante i primi due trimestri di gravidanza a meno che la condizione clinica della donna non richieda un trattamento con clopidogrel/ASA.

Data la presenza di ASA, la combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico è controindicata durante il terzo trimestre di gravidanza.

### Clopidogrel:

Poichè non sono disponibili dati clinici sull'esposizione a clopidogrel durante la gravidanza, a scopo precauzionale è preferibile evitare l'uso di clopidogrel durante la gravidanza.

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

### ASA:

Dosi basse (fino a 100 mg/die):

Gli studi clinici indicano che dosi fino a 100 mg/die limitate all'uso ostetrico, che richiede monitoraggio specialistico, sembrano sicure.

Dosi di 100-500 mg/die:

Non ci sono sufficienti esperienze cliniche sull'uso di dosi superiori a 100 mg/die e fino a 500 mg/die. Pertanto, le raccomandazioni riportate di seguito per dosi di 500 mg/die e superiori sono valide anche per questo range di dosaggio.

Dosi di 500 mg/die e superiori:

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influenzare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrionofetale. I dati emersi da studi epidemiologici indicano che esiste un maggior rischio di aborti, di malformazioni cardiache e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore di sintesi delle prostaglandine all'inizio della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache è aumentato da meno dell'1% a circa l'1,5%. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. Negli animali, è stato dimostrato che la somministrazione di inibitori della sintesi delle prostaglandine è causa di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Fino alla 24<sup>a</sup> settimana di amenorrea (5 mese di gravidanza), l'acido acetilsalicilico non va somministrato a meno che non sia strettamente necessario. In caso di somministrazione di acido acetilsalicilico ad una donna che cerca una gravidanza, o fino alla 24<sup>a</sup> settimana di amenorrea (5 mese di gravidanza), la dose deve essere la più bassa possibile e la durata del trattamento la più breve possibile.

Dall'inizio del sesto mese di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre:

- il feto a:
  - tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso ed ipertensione polmonare);
  - disfunzione renale, che può evolvere in insufficienza renale con oligo-idroamnios;
- la madre e il neonato, al termine di gravidanza, a:
  - possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto anti-aggregante che può manifestarsi anche a dosi molto basse;
  - inibizione delle contrazioni uterine con conseguente ritardo o prolungamento del travaglio.

### Allattamento

Non è noto se clopidogrel è escreto nel latte umano. Gli studi su animali hanno dimostrato l'escrezione di clopidogrel nel latte materno. È noto che ASA è escreto in quantità limitate nel latte umano.

L'allattamento va interrotto durante un trattamento con la combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico.

#### *Fertilità*

Non sono noti dati sulla fertilità con la combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico. Negli studi condotti su animali non è stato dimostrato che clopidogrel altera la fertilità. Non è noto se ASA altera la fertilità.

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

La combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### *Riassunto del profilo di sicurezza*

La sicurezza di clopidogrel è stata valutata in più di 42.000 pazienti che hanno partecipato agli studi clinici, inclusi oltre 30.000 pazienti trattati con clopidogrel + ASA, e oltre 9.000 trattati per 1 anno o più. Le reazioni avverse clinicamente rilevanti osservate in quattro studi principali, lo studio CAPRIE (studio di confronto tra clopidogrel e ASA) e gli studi CURE, CLARITY e COMMIT (studi di confronto tra clopidogrel in associazione con ASA vs ASA da solo) sono discusse di seguito. Nello studio CAPRIE, clopidogrel 75 mg/die è risultato, nel complesso, comparabile a ASA 325 mg/die indipendentemente da età, sesso e razza dei pazienti. In aggiunta all'esperienza degli studi clinici, altre reazioni avverse sono state segnalate spontaneamente.

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

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

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

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

##### *Tabella delle reazioni avverse*

Nella tabella sottostante sono riportate reazioni avverse clinicamente rilevanti osservate negli studi clinici o che sono state segnalate spontaneamente con clopidogrel da solo, con ASA da solo\* o con clopidogrel in associazione ad ASA. La loro frequenza è definita utilizzando le seguenti convenzioni: comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $\leq 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

<b>Classificazione</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro, non nota</b>
------------------------	---------------	-------------------	-------------	-----------------------------

<b>per sistemi e organi</b>				
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, inclusa neutropenia grave	Porpora trombotica trombocitopenica (PTT) (vedere paragrafo 4.4), anemia aplastica, pancitopenia, agranulocitosi, trombocitopenia grave, granulocitopenia, anemia, emofilia A acquisita
Disturbi del sistema immunitario				Shock anafilattico *, malattia da siero, reazioni anafilattoidi, acutizzazione dei sintomi allergici da allergia alimentare*, reazione crociata di ipersensibilità tra le tienopiridine (come ticlopidina, prasugrel) (vedere paragrafo 4.4)*.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Ipoglicemia*, gotta* (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi psichiatrici				Allucinazioni, confusione
Patologie del sistema nervoso		Sanguinamento intracranico (sono stati segnalati alcuni casi ad esito fatale), cefalea, parestesia, capogiro		Alterazioni del gusto
Patologie dell'occhio		Sanguinamento intraoculare (congiuntivale, oculare, retinico)		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine	Perdita dell'udito* o tinnito*
Patologie vascolari	Ematoma			Emorragia grave, emorragia da ferita chirurgica, vasculite, ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi			Sanguinamento del tratto respiratorio (emottisi, emorragia polmonare), broncospasmo, polmonite interstiziale, edema polmonare non cardiogeno nel contesto di una reazione di ipersensibilità dovuta all'uso cronico di acido acetilsalicilico*, 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, ulcera/perforazione gastroduodenale)*, Coliti (compresa colite ulcerosa o linfocitica), disturbi del tratto gastrointestinale superiore*, quali gastralgia (vedere paragrafo 4.4), stomatite. Patologie del tratto gastrointestinale superiore (esofagiti, ulcera esofagea,

				perforazione, gastrite erosiva, duodenite erosiva; ulcera/perforazione gastroduodenale)*, patologie del tratto gastrointestinale inferiore (ulcere dell'intestino tenue [digiuno e ileo] e crasso [colon e retto], ulcera intestinale, colite e perforazione intestinale)*, disturbi del tratto gastrointestinale superiore*, quali gastralgia (vedere paragrafo 4.4), queste reazioni gastrointestinali correlate all'acido acetilsalicilico possono essere, o meno, associate a emorragia, e possono verificarsi a qualsiasi dose di acido acetilsalicilico e in pazienti con o senza sintomi di allarme o anamnesi precedente di gravi eventi gastrointestinali*. Coliti (compresa colite ulcerosa o linfocitica),
Patologie epatobiliari				Insufficienza epatica acuta, danno epatico principalmente epatocellulare*, epatite, aumento degli enzimi epatici*, test di funzionalità epatica anormale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Ecchimosi	Rash, prurito, sanguinamento cutaneo (porpora)		Dermatite bollosa (necrosi epidermica tossica, sindrome di Stevens Johnson, eritema multiforme), angioedema, sindrome di ipersensibilità indotta da farmaci, rash da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), rash eritematoso o esfoliativo, orticaria, eczema, lichen planus
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Sanguinamento muscoloscheletrico (emartro), artrite, artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie		Ematuria		Insufficienza renale acuta (soprattutto in pazienti con insufficienza renale pre-esistente, scompenso cardiaco, sindrome nefritica, o trattamento concomitante con diuretici)*, glomerulonefrite, aumento della creatinina nel sangue
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sanguinamento in sede di iniezione			Febbre
Esami diagnostici		Aumento del tempo di		

		sanguinamento, diminuzione dei neutrofili, diminuzione delle piastrine		
--	--	--	--	--

\* Informazioni riportate in letteratura per ASA (frequenza “non nota”).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9 Sovradosaggio**

Non vi sono informazioni sul sovradosaggio con la combinazione clopidogrel/acido acetilsalicilico.

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

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

**ASA:** i sintomi riportati di seguito sono associati a intossicazione moderata: capogiri, cefalea, tinnito, confusione e sintomi gastrointestinali (nausea, vomito e dolore gastrico).

In caso di intossicazione severa, si manifestano gravi disturbi dell'equilibrio acido-base. Una iperventilazione iniziale determina alcalosi respiratoria. Si manifesta poi acidosi respiratoria a causa dell'effetto soppressivo sul centro respiratorio. Un'acidosi metabolica è causata anche dalla presenza di salicilati. Premesso che ragazzi, bambini in età infantile e bambini piccoli spesso si vedono solo ad uno stadio di intossicazione avanzato, di solito hanno già raggiunto lo stadio dell'acidosi.

Possono manifestarsi anche i sintomi riportati di seguito: ipertermia e sudorazione, che determinano disidratazione, irrequietezza, convulsioni, allucinazioni e ipoglicemia. Una depressione del sistema nervoso può sfociare in coma, collasso cardiovascolare e arresto respiratorio. La dose letale di acido acetilsalicilico è 25-30 g. Concentrazioni di salicilati nel plasma superiori a 300 mg/l (1,67 mmol/l) indicano intossicazione.

Può verificarsi edema polmonare non cardiogeno in caso di sovradosaggio acuto e cronico di acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.8).

Se è stata ingerita una dose tossica, è necessario il ricovero in ospedale. In caso di intossicazione moderata si può provare ad indurre il vomito; in caso di fallimento, è indicata una lavanda gastrica (se eseguita entro un'ora dall'ingestione). Vengono poi somministrati carbone attivo (adsorbente) e solfato di sodio (lassativo). È indicata alcalinizzazione dell'urina (250 mmol di bicarbonato di sodio per 3 ore) con monitoraggio del pH dell'urina. In caso di intossicazione severa si preferisce un trattamento con emodialisi. Altri segni di intossicazione vanno trattati in base ai sintomi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina, Codice ATC: B01AC30.

### *Meccanismo d'azione*

Clopidogrel è un profarmaco, uno dei suoi metaboliti è un inibitore dell'aggregazione piastrinica. Clopidogrel deve essere metabolizzato dagli enzimi del CYP450 per produrre il metabolita attivo che inibisce l'aggregazione piastrinica. Il metabolita attivo di clopidogrel inibisce selettivamente il legame dell'adenosina-difosfato (ADP) al suo recettore piastrinico P2Y<sub>12</sub>, e di conseguenza inibisce l'attivazione del complesso glicoproteico GPIIb-IIIa mediata dall'ADP, e pertanto l'aggregazione piastrinica risulta inibita. A causa del legame irreversibile, le piastrine esposte a clopidogrel sono influenzate per il resto della loro vita (circa 7-10 giorni) ed il recupero della funzione piastrinica normale avviene con un andamento dipendente dal ricambio piastrinico. Anche l'aggregazione piastrinica indotta da agonisti diversi dall'ADP è inibita dal blocco dell'amplificazione dell'attivazione piastrinica dovuta all'ADP rilasciato.

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

### *Proprietà farmacodinamiche*

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

L'acido acetilsalicilico inibisce l'aggregazione piastrinica mediante il blocco irreversibile della ciclossigenasi prostaglandinica e quindi inibisce la sintesi del trombossano A<sub>2</sub>, un induttore della aggregazione piastrinica e della vasocostrizione. Questo effetto dura per l'intero ciclo di vita delle piastrine.

I dati sperimentali lasciano supporre che l'ibuprofene può inibire l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basso dosaggio sull'aggregazione piastrinica quando la somministrazione è concomitante. Da uno studio è emerso che quando una dose singola di ibuprofene 400 mg veniva assunta entro le 8 ore che precedevano o i 30 minuti che seguivano la somministrazione di acido acetilsalicilico a rilascio immediato (81 mg), si verificava una riduzione dell'effetto dell'ASA sulla formazione di trombossano o sull'aggregazione piastrinica. Tuttavia, i limiti di questi dati e le incertezze riguardanti l'estrapolazione dei dati *ex vivo* alla situazione clinica implicano che non si possono trarre conclusioni certe su un uso regolare dell'ibuprofene e che non si ritengono probabili effetti di rilevanza clinica per un uso occasionale dell'ibuprofene.

### *Efficacia e sicurezza clinica*

La sicurezza e l'efficacia di clopidogrel + ASA sono state valutate in tre studi in doppio-cieco che hanno coinvolto più di 61.900 pazienti: lo studio CURE, CLARITY e COMMIT, di confronto tra clopidogrel + ASA vs ASA da solo, entrambi somministrati in associazione con altre terapie standard.

Lo studio CURE è stato condotto su 12.562 pazienti con sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q), che avevano presentato l'inizio del loro più recente episodio di dolore toracico o sintomi coerenti con ischemia nelle 24 ore precedenti. I pazienti dovevano presentare o modificazioni ECG compatibili con nuova ischemia o elevazione degli enzimi cardiaci o della troponina I o T almeno 2 volte il limite superiore della norma. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con clopidogrel (dose di carico 300 mg seguita da 75 mg/die, N=6.259) + ASA (75-325 mg una volta al giorno) o ASA da solo (N=6.303) (75-325 mg una volta al giorno), e altre terapie standard. I pazienti sono stati trattati fino ad un anno. Nello studio CURE, 823 pazienti (6,6%) hanno ricevuto una terapia concomitante di antagonisti dei



recettori GPIIb/IIIa. Eparine sono state somministrate a più del 90% dei pazienti e la percentuale relativa di sanguinamento per clopidogrel + ASA e ASA da solo non è stata significativamente influenzata dalla terapia concomitante con eparina.

Il numero di pazienti che ha manifestato l'endpoint primario [morte cardiovascolare, infarto miocardico (IM), o ictus] è stato di 582 (9,3%) nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA e di 719 (11,4%) nel gruppo trattato con ASA da solo, con una riduzione del rischio relativo del 20% (RRR) (IC 95% da 10% a 28%;  $p=0,00009$ ) per il gruppo clopidogrel + ASA (17% di riduzione del rischio relativo quando i pazienti sono stati trattati in modo conservativo, 29% quando sono stati sottoposti a angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA) con o senza stent e 10% quando sono stati sottoposti a innesto di bypass aortocoronarico (CABG)). Sono stati prevenuti nuovi eventi cardiovascolari (endpoint primario) con una riduzione del rischio relativo del 22% (IC: da 8,6 a 33,4), 32% (IC: da 12,8 a 46,4), 4% (IC: da -26,9 a 26,7), 6% (IC: da -33,5 a 34,3) e 14% (IC: da -31,6 a 44,2), durante gli intervalli dello studio 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 e 9-12 mesi, rispettivamente. Pertanto, oltre a 3 mesi di trattamento, il beneficio osservato nel gruppo clopidogrel + ASA non era ulteriormente aumentato mentre il rischio di emorragia persisteva (vedere paragrafo 4.4).

L'uso di clopidogrel nel CURE era associato con una diminuzione della necessità di un trattamento trombolitico (RRR = 43,3%; IC: da 24,3% a 57,5%) e inibitori di GPIIb/IIIa (RRR = 18,2%; IC: 6,5%, 28,3%).

Il numero di pazienti che ha manifestato l'endpoint co-primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus o ischemia refrattaria) è stato di 1.035 (16,5%) nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA e di 1.187 (18,8%) nel gruppo trattato con ASA da solo, con una riduzione del rischio relativo del 14% (IC 95% da 6% a 21%,  $p=0,0005$ ) per il gruppo trattato con clopidogrel + ASA. Questo beneficio è stato principalmente determinato da una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza dell'infarto miocardico [287 (4,6%) nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA e 363 (5,8%) nel gruppo trattato con ASA da solo]. Non si è osservato nessun effetto sulla percentuale di riospedalizzazione per angina instabile.

I risultati ottenuti nelle popolazioni con caratteristiche differenti (per es. angina instabile o infarto miocardico senza onde Q, livelli di rischio basso o alto, diabete, necessità di rivascularizzazione, età, sesso, ecc.) si sono rivelati coerenti con i risultati dell'analisi primaria. In particolare, in un'analisi a posteriori in 2.172 pazienti (17% della popolazione totale dello studio CURE) che erano stati sottoposti a posizionamento di stent (Stent-CURE), i dati hanno mostrato una significativa RRR del 26,2% a favore di clopidogrel per l'endpoint co-primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus) ed una significativa RRR del 23,9% per il secondo endpoint co-primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus o ischemia refrattaria). Inoltre, il profilo di sicurezza di clopidogrel in questo sottogruppo di pazienti non ha evidenziato particolari problemi. Pertanto, i risultati ottenuti da questo sottogruppo sono in linea con i risultati complessivi dello studio.

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

Lo studio CLARITY ha arruolato 3.491 pazienti che si presentavano entro 12 ore dall'esordio di un IM con innalzamento del tratto ST ed erano candidati alla terapia trombolitica. I pazienti hanno ricevuto clopidogrel (dose di carico di 300 mg, seguita da 75 mg/die,  $n=1.752$ ) + ASA oppure ASA da solo ( $n=1.739$ ) (dose di carico da 150 a 325 mg, seguita da 75-162 mg/die), un farmaco fibrinolitico e, laddove necessario, eparina. I pazienti sono stati osservati per 30 giorni. L'endpoint primario era rappresentato dalla comparsa di uno dei seguenti eventi: occlusione dell'arteria correlata all'infarto, riscontrabile all'angiografia pre-dimissione, oppure la morte, oppure una recidiva di IM prima della coronarografia. Per i pazienti che non sono stati sottoposti a coronarografia, l'endpoint primario era rappresentato da morte o recidiva di IM entro il giorno 8 oppure entro la dimissione dall'ospedale. La popolazione dei pazienti includeva il 19,7% di donne e il 29,2% di pazienti di età  $\geq 65$  anni. 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% beta bloccanti, il 54,7% ACE inibitori e il 63% statine.

L'incidenza dell'endpoint primario è stata del quindici per cento (15,0%) nei pazienti del gruppo trattato con clopidogrel + ASA e del 21,7% nei pazienti del gruppo trattato con ASA da solo, con una riduzione assoluta del 6,7% ed una riduzione del rischio del 36 % a favore di clopidogrel (95% CI: 24,47%;  $p < 0,001$ ), principalmente correlata ad una riduzione delle occlusioni delle arterie correlate all'infarto. Tale beneficio è stato coerente in tutti i sottogruppi prespecificati inclusi i sottogruppi per età e sesso, localizzazione dell'infarto e tipo di fibrinolitico o eparina utilizzati.

Lo studio COMMIT con disegno fattoriale 2x2 ha arruolato 45.852 pazienti che si presentavano entro le 24 ore dall'inizio dei sintomi di sospetto IM, con il supporto di anomalie all'ECG (ad es. innalzamento del tratto ST, abbassamento del tratto ST oppure blocco di branca sinistro). I pazienti hanno ricevuto clopidogrel (75 mg/die,  $n=22.961$ ) in associazione con ASA (162 mg/die), oppure ASA da solo (162 mg/die) ( $n=22.891$ ) per 28 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale. Gli endpoint co-primari erano morte da qualsiasi causa e la prima comparsa di re-infarto, ictus o morte. La popolazione ha incluso il 27,8% di donne, il 58,4% di pazienti di età  $\geq 60$  anni (26%  $\geq 70$  anni) e il 54,5% di pazienti ha ricevuto fibrinolitici.

Clopidogrel + ASA ha ridotto in modo significativo del 7% ( $p = 0,029$ ) il rischio relativo di morte da qualsiasi causa, e del 9% ( $p = 0,002$ ) il rischio relativo della combinazione di re-infarto, ictus o morte, con una riduzione assoluta dello 0,5% e dello 0,9%, rispettivamente. Tale beneficio è stato coerente per età, sesso e utilizzo o meno di fibrinolitici ed è stato osservato già nelle prime 24 ore.

#### *Popolazione pediatrica*

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con la combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento delle aterosclerosi coronariche (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Clopidogrel:

#### *Assorbimento*

Dopo dosi orali singole e ripetute di 75 mg/die, clopidogrel viene rapidamente assorbito. Il picco dei livelli plasmatici medi di clopidogrel non modificato (circa 2.2-2.5 ng/ml dopo dose orale singola di 75 mg) si verifica 45 minuti circa dopo la somministrazione. L'assorbimento è almeno del 50% sulla base dell'escrezione urinaria dei metaboliti di clopidogrel.

#### *Distribuzione*

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

#### *Biotrasformazione*

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

Dopo somministrazione di una singola dose di carico da 300 mg di clopidogrel, la  $C_{max}$  del metabolita attivo è risultata due volte superiore a quella dopo somministrazione della dose di

mantenimento di 75 mg per la durata di 4 giorni. La  $C_{max}$  si osserva approssimativamente tra 30 e 60 minuti dalla somministrazione.

#### *Eliminazione*

Nell'uomo dopo una dose orale di clopidogrel marcato con  $^{14}C$ , circa il 50% viene escreto nelle urine e circa il 46% nelle feci entro 120 ore dalla somministrazione. Dopo una dose singola di 75 mg, clopidogrel ha una emivita di circa 6 ore. L'emivita di eliminazione del principale metabolita (inattivo) circolante è di 8 ore sia dopo somministrazione di dose singola che ripetuta.

#### *Farmacogenetica*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Popolazioni speciali

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

#### *Insufficienza renale*

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

#### *Insufficienza epatica*

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

#### *Razza*

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

### Acido acetilsalicilico (ASA):

#### *Assorbimento*

In seguito all'assorbimento, l'ASA contenuto nella combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico viene idrolizzato a acido salicilico con un picco plasmatico di acido salicilico che si manifesta entro 1 ora dalla somministrazione; tali livelli plasmatici di ASA non sono più rilevabili dopo 1,5-3 ore dalla somministrazione.

#### *Distribuzione*

Il legame di ASA alle proteine plasmatiche è scarso ed il suo volume apparente di distribuzione è basso (10 l). Il suo metabolita, l'acido salicilico, è fortemente legato alle proteine plasmatiche, ma il suo legame è dipendente dalla concentrazione (non lineare). A concentrazioni basse (<100 microgrammi/ml), circa il 90% dell'acido salicilico si lega all'albumina. L'acido salicilico è ampiamente distribuito in tutti i tessuti e fluidi dell'organismo, inclusi il sistema nervoso centrale, il latte umano, ed i tessuti fetali.

#### *Biotrasformazione ed eliminazione*

L'ASA contenuto nella combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico viene rapidamente idrolizzato nel plasma a acido salicilico, con un'emivita di 0,3-0,4 ore a dosi di ASA comprese tra 75 e 100 mg. L'acido salicilico è coniugato principalmente nel fegato per formare acido salicilurico, un

glucuronide fenolico, un glucuronide acilico e altri metaboliti minori. L'acido salicilico contenuto nella combinazione di clopidogrel/acido acetilsalicilico possiede un'emivita plasmatica di circa 2 ore. Il metabolismo dei salicilati è saturabile e la clearance corporea totale diminuisce a concentrazioni sieriche più elevate a causa della limitata capacità del fegato di formare sia l'acido salicilurico che il glucuronide fenolico. Dopo dosi tossiche (10-20 g), l'emivita plasmatica può aumentare oltre le 20 ore. A dosi elevate di ASA, l'eliminazione dell'acido salicilico segue una cinetica di ordine zero (cioè il tasso di eliminazione è costante in relazione alla concentrazione plasmatica), con un'emivita apparente di 6 ore o superiore. L'escrezione renale del principio attivo non modificato dipende dal pH urinario. Quando il pH urinario aumenta oltre 6,5, la clearance renale del salicilato libero aumenta da <5% a >80%. Dopo somministrazione di dosi terapeutiche, circa il 10% viene eliminato nelle urine come acido salicilico, il 75 % come acido salicilurico, il 10% come glucuronide fenolico ed il 5% come glucuronide acilico dell'acido salicilico.

In base alle caratteristiche farmacocinetiche e metaboliche di entrambi i composti, è improbabile che si manifestino interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

Non è stato osservato alcun effetto carcinogenico in seguito a somministrazione di clopidogrel nel topo per 78 settimane e nel ratto per 104 settimane fino alla dose di 77 mg/kg/die (il che rappresenta almeno 25 volte l'esposizione che si verifica alla dose clinica di 75 mg/die nell'uomo).

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

Clopidogrel non ha mostrato alcun effetto sulla fertilità in ratti maschi e femmine e non ha mostrato alcun effetto teratogeno né nel ratto né nel coniglio. Quando somministrato in ratti che allattavano clopidogrel ha causato un leggero ritardo nello sviluppo della prole. Studi farmacocinetici specifici condotti con clopidogrel marcato hanno permesso di osservare che il composto principale e i suoi metaboliti sono escreti nel latte. Conseguentemente non può essere escluso un effetto diretto (lieve tossicità) o indiretto (scarsa palatabilità).

Acido acetilsalicilico: studi di dose singola hanno mostrato che la tossicità orale di ASA è bassa. Studi di tossicità a dosi ripetute hanno mostrato che dosi fino a 200 mg/kg/die sono ben tollerate nel ratto; il cane sembra essere più sensibile, probabilmente a causa della sensibilità elevata dei canidi agli effetti ulcerogeni dei FANS. Non sono state evidenziate problematiche di rilievo sulla genotossicità o sulla clastogenicità di ASA. Sebbene non siano stati condotti studi formali di carcinogenesi con ASA, è stato mostrato che non è un promotore di neoplasie.

I dati sulla tossicità riproduttiva hanno mostrato che ASA è teratogeno in diversi animali da laboratorio.

Negli animali, è stato dimostrato che la somministrazione di un inibitore di sintesi delle prostaglandine determina un aumento della perdita pre e post-impianto e letalità embrio-fetale. Inoltre, negli animali ai quali è stato somministrato un inibitore di sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico è stato riscontrato anche un aumento dell'incidenza di varie malformazioni, comprese quelle cardiovascolari.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Idrossipropilcellulosa 100 cP  
Crospovidone (tipo A)  
Acido stearico  
Croscarmellosa sodica  
Olio vegetale idrogenato  
Sodio laurilsolfato

#### Rivestimento della compressa:

Ipromellosa 15 cP  
Polidestrosio  
Titanio diossido (E171)  
Talco  
Maltodestrina  
Trigliceridi a catena media  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Carminio (E120)  
Ossido di ferro rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

18 mesi.

Dopo la prima apertura del flacone: 30 giorni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister Alluminio + Essiccante - Alluminio. Confezioni da 10, 14, 28, 30, 50, 90 e 100 compresse rivestite con film.

Flaconi bianchi in HDPE con chiusure a prova di bambino in polipropilene verde (PP) con essiccante. Confezione da 30 compresse rivestite con film

Flaconi bianchi in HDPE multistrato con chiusure a prova di bambino in polipropilene verde (PP) con essiccante. Confezione da 30 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Paesi Bassi

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

EU/1/14/942/006-014

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

**ALLEGATO II**

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



## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Strasse 3  
D-89143 Blaubeuren-Weiler  
Germania

Pliva Croatia Ltd  
Prilaz baruna Filipovica 25  
10 000 Zagreb  
Croazia

TEVA Czech Industries s.r.o.  
Ostravská 29, č.p. 305, Opava - Komárov, -  
747 70,  
Repubblica Ceca

TEVA UK Limited  
BRAMPTON ROAD  
HAMPDEN PARK  
EASTBOURNE,  
EAST SUSSEX, BN22 9AG,  
Regno Unito

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80.  
31-546, Krakow  
Polonia

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
NL-2031 GA Haarlem  
Paesi Bassi

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

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

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

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

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Agenzia Italiana del Farmaco