

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopidogrel Laboratori Eurogenerici 75 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di clopidogrel (come idrogeno solfato)

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film contiene 5,2 mg di olio di ricino idrogenato e 2,8 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Clopidogrel Laboratori Eurogenerici è disponibile in forma di compresse rivestite con film di colore rosa, rotonde, biconvesse, con bordi smussati e un diametro di 9 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione di eventi di origine aterotrombotica

Clopidogrel è indicato in:

- Pazienti adulti affetti da infarto miocardico (da pochi giorni fino a meno di 35), ictus ischemico (da 7 giorni fino a meno di 6 mesi) o arteriopatia periferica comprovata.
- Pazienti adulti affetti da sindrome coronarica acuta:
 - sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q) inclusi i pazienti sottoposti a posizionamento di stent dopo intervento coronarico percutaneo, in associazione con acido acetilsalicilico (ASA);
 - infarto miocardico acuto con innalzamento del tratto ST, in associazione con ASA in pazienti sotto trattamento medico risultati eligibili per trombolisi.

Prevenzione di eventi di origine aterotrombotica e tromboembolica nella fibrillazione atriale

Clopidogrel in associazione con ASA è indicato nella prevenzione di eventi di origine aterotrombotica e tromboembolica, incluso l'ictus nei pazienti adulti con fibrillazione atriale che possiedono almeno un fattore di rischio per eventi vascolari, non idonei ad un trattamento a base di antagonisti della vitamina K (AVK) e che possiedono un basso rischio di sanguinamento.

Per ulteriori informazioni si rimanda al paragrafo 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

- Adulti ed anziani
Clopidogrel va somministrato in dose giornaliera singola di 75 mg.

Nei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta:

- Sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q): il trattamento con clopidogrel deve essere iniziato con una singola dose di carico di 300 mg e quindi continuato a 75 mg una volta al giorno (in associazione ad una dose giornaliera di acido

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

acetilsalicilico (ASA) compresa tra 75 mg e 325 mg). Dato che dosi superiori di ASA sono state correlate con un più alto rischio di sanguinamento, si consiglia che la dose di ASA non sia superiore a 100 mg. 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).

- Infarto miocardico acuto con innalzamento del tratto ST: clopidogrel va somministrato in dose singola giornaliera di 75 mg iniziando con una dose di carico di 300 mg in associazione con ASA e con o senza trombolitici. Nei pazienti con più di 75 anni non è necessaria la somministrazione di una dose di carico di clopidogrel. La terapia di associazione deve essere iniziata il più presto possibile dopo il manifestarsi dei sintomi e continuata per almeno quattro settimane. Il beneficio dell'associazione clopidogrel-ASA oltre le quattro settimane non è stato studiato in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafo 5.1).

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

Se viene omessa una dose:

- entro 12 ore dall'assunzione programmata: il paziente deve assumere immediatamente la dose e prendere la dose successiva all'orario abituale;
- se sono trascorse più di 12 ore: il paziente deve prendere la dose successiva all'orario abituale e non deve prendere una dose doppia.

- **Popolazione pediatrica**

Clopidogrel non deve essere usato nei bambini a causa di problematiche di efficacia (vedere paragrafo 5.1).

- **Danno renale**

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

- **Compromissione epatica**

L'esperienza terapeutica in pazienti con moderata disfunzione epatica che possono avere una diatesi emorragica è limitata (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Per uso orale.

La compressa può essere presa con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Grave compromissione della funzionalità epatica.
- Sanguinamento patologico in atto come ad esempio in presenza di ulcera peptica o di emorragia intracranica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sanguinamenti e patologie di tipo ematologico

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 subito essere presa in considerazione ogni volta si presentino sintomi clinici che suggeriscono sanguinamento durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Così come per altri farmaci antiaggreganti piastrinici, clopidogrel deve essere usato 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 ASA, eparina, inibitori della glicoproteina IIb/IIIa o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) compresi gli inibitori della COX-2, o gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), o altri farmaci associati a rischio di sanguinamento come la pentossifillina (vedere paragrafo 4.5). I pazienti devono essere accuratamente seguiti per individuare ogni

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

segno di sanguinamento, compreso il sanguinamento occulto, in particolare durante le prime settimane di trattamento e/o dopo procedure cardiache invasive o interventi chirurgici. La somministrazione contemporanea di clopidogrel e anticoagulanti orali non è consigliata dato che può determinare l'aumento dell'intensità dei sanguinamenti (vedere paragrafo 4.5).

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

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

Porpora trombotica trombocitopenica (PTT)

Molto raramente in seguito all'uso di clopidogrel, talvolta dopo una breve esposizione, è stata segnalata porpora trombotica trombocitopenia (PTT). Questa è caratterizzata da trombocitopenia e anemia emolitica microangiopatica associata o a problemi neurologici, disfunzione renale o 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 confermato isolato prolungamento del Tempo di Tromboplastina Parziale attivata (aPTT) con o senza emorragia in atto, l'emofilia acquisita deve essere presa in considerazione. Pazienti con una diagnosi confermata di emofilia acquisita devono essere gestiti e trattati da medici specialisti e il trattamento con clopidogrel deve essere interrotto.

Ictus ischemico recente

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

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenetica: quando clopidogrel viene somministrato al dosaggio raccomandato 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 medicinali che inibiscono l'attività di questo enzima porti ad una riduzione dei livelli farmacologici del metabolita attivo di clopidogrel. La rilevanza clinica di questo risultato non è chiara. 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).

Substrati del CYP2A8

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

Reazioni crociate tra le tienopiridine

I pazienti devono essere valutati per la storia clinica di ipersensibilità alle tienopiridine (come clopidogrel, ticlopidina, prasugrel) dal momento che una reattività crociata è stata riportata tra le tienopiridine (vedere paragrafo 4.8). Le tienopiridine possono provocare reazioni allergiche da moderate a gravi come eruzioni cutanee, angioedema o reazioni ematologiche crociate quali trombocitopenia e neutropenia. I pazienti che hanno manifestato una precedente reazione allergica e/o ematologica ad una tienopiridina possono essere

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

maggiormente a 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.

Danno renale

L'esperienza terapeutica con clopidogrel in pazienti con danno renale è limitata. Clopidogrel deve essere pertanto usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

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

Eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

Anticoagulanti orali: la somministrazione contemporanea di clopidogrel e anticoagulanti orali non è consigliata 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: clopidogrel deve essere usato con cautela nei pazienti che ricevono in concomitanza inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (vedere paragrafo 4.4).

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

Eparina: in uno studio clinico condotto su soggetti sani, in seguito a somministrazione di clopidogrel non sia resa necessaria alcuna modifica della dose di eparina né è stato alterato l'effetto dell'eparina sulla coagulazione. La somministrazione contemporanea di eparina non ha avuto alcun effetto sull'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da clopidogrel. Tra clopidogrel e 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 e le eparine è stata studiata in pazienti con infarto miocardico acuto. L'incidenza di sanguinamento clinicamente significativo era simile a quella osservata quando farmaci trombolitici ed eparina erano somministrati insieme con ASA (vedere paragrafo 4.8).

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

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

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: 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 questo risultato non è chiara. Per precauzione, l'uso concomitante di inibitori forti o moderati del CYP2C19 deve essere scoraggiato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

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

Inibitori della pompa protonica (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'altra, 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 e 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 11% rispettivamente. Questi risultati indicano che clopidogrel può essere somministrato con pantoprazolo.

Non c'è dimostrazione che altri medicinali che riducono l'acidità gastrica quali gli anti H₂ o gli antiacidi interferiscano con l'attività anti-aggregante piastrinica di clopidogrel.

Altri medicinali: parecchi altri studi clinici sono stati condotti con clopidogrel ed altri farmaci concomitanti per studiare potenziali interazioni di tipo farmacodinamico e farmacocinetico. Non si sono osservate interazioni clinicamente significative quando clopidogrel veniva somministrato con atenololo e 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 o 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 somministrati contemporaneamente a clopidogrel con sicurezza.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

Fertilità

Negli studi su animali clopidogrel non ha mostrato alterazioni della fertilità.

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

Clopidogrel non ha effetti, se non minimi, sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di clopidogrel è stata valutata in più di 44.000 pazienti che hanno partecipato a studi clinici di cui oltre 12.000 trattati per un anno o più. Nello studio CAPRIE clopidogrel, alla dose di 75 mg/die è risultato nel complesso comparabile a ASA 325 mg/die indipendentemente da età, sesso e razza del paziente. Le reazioni avverse clinicamente rilevanti osservate negli studi CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT e ACTIVE-A sono discusse di seguito. In aggiunta all'esperienza degli studi clinici sono state segnalate spontaneamente reazioni avverse.

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

Nello studio CAPRIE tanto nei pazienti trattati con clopidogrel che in quelli trattati con ASA l'incidenza complessiva di ogni tipo di sanguinamento è stata 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 più ASA nei 7 giorni successivi ad intervento di bypass coronarico nei pazienti che hanno interrotto la terapia per più di 5 giorni prima dell'intervento. Nei pazienti invece che sono rimasti in terapia nei cinque giorni precedenti l'intervento di bypass, l'incidenza è stata del 9.6% per clopidogrel + ASA e del 6.3% per placebo + ASA.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Nello studio CLARITY, si è verificato un aumento complessivo di sanguinamenti nel gruppo trattato con clopidogrel più ASA rispetto al gruppo placebo più ASA. 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.

Nello studio ACTIVE-A, il tasso complessivo di sanguinamenti maggiori è risultato superiore nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA rispetto al gruppo in trattamento con placebo + ASA (6.7% vs 4.3%). I sanguinamenti maggiori erano principalmente di origine extracraniale in entrambi i gruppi (5.3% nel gruppo clopidogrel + ASA; 3.5% nel gruppo placebo + ASA), manifestatisi per lo più nel tratto gastrointestinale (3.5% vs 1.8%). Nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA è stato osservato un eccesso di sanguinamenti intracranici rispetto al gruppo trattato con placebo + ASA (1.4% vs 0.8% rispettivamente). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i gruppi relativamente al tasso di emorragia fatale (1.1% nel gruppo clopidogrel + ASA e 0.7% nel gruppo placebo + ASA) e di ictus emorragico (0.8% e 0.6% rispettivamente).

Sintesi in forma di tabella delle reazioni avverse

Reazioni avverse osservate negli studi clinici o che sono state segnalate spontaneamente sono riportate nella tabella sottostante. La loro frequenza è definita utilizzando le seguenti convenzioni: comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base di dati disponibili). Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune	Non comune	Raro	Molto raro, non nota*:
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, inclusa neutropenia grave	Porpora trombotica trombotocitopenica (PTT) (vedere paragrafo 4.4), anemia aplastica, pancitopenia, agranulocitosi, trombocitopenia grave, emofilia acquisita A, granulocitopenia, anemia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>				Malattia da siero, reazioni anafilattoidi, reazione crociata di ipersensibilità tra le tienopiridine (come ticlopidina, prasugrel) (vedere paragrafo 4.4)*.
<i>Disturbi psichiatrici</i>				Allucinazioni, stato confusionale
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		Sanguinamento intracranico (sono stati segnalati)		Alterazioni del gusto

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT _____

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune	Non comune	Raro	Molto raro, non nota*:
		alcuni casi ad esito fatale), cefalea, parestesia, capogiri		
Patologie dell'occhio		Sanguinamento oculare (congiuntivale, oculare, retinico)		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini	
Patologie vascolari	Ematoma			Emorragia grave, emorragia da ferita chirurgica, vasculite, ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi			Sanguinamento del tratto respiratorio (emottisi, emorragia polmonare), broncospasmo, polmonite interstiziale, polmonite eosinofila
Patologie gastrointestinali	Emorragia gastrointestinale, diarrea, dolore addominale, dispepsia	Ulcere gastriche e duodenali, gastrite, vomito, nausea, stipsi, flatulenza	Emorragia retroperitoneale	Emorragia gastrointestinale e retroperitoneale ad esito fatale, pancreatite, colite (compresa colite ulcerosa o linfocitica), stomatite
Patologie epatobiliari				Insufficienza epatica acuta, epatite, alterazione dei test di funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Contusioni	Rash, prurito, sanguinamento cutaneo (porpora)		Dermatite bollosa (necrolisi epidermica tossica, Sindrome di Stevens Johnson, eritema multiforme, pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG), angioedema, sindrome di ipersensibilità da farmaci, rash da

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune	Non comune	Raro	Molto raro, non nota*:
				farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), rash eritematoso o esfoliativo, orticaria, eczema, lichen planus
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>			Ginecomastia	
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>				Sanguinamento muscoloscheletrico (emartrosi), artrite, artralgia, mialgia
<i>Patologie renali e urinarie</i>		Ematuria		Glomerulonefrite, aumento della creatinina ematica
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Sanguinamento in sede di iniezione			Febbre
<i>Esami diagnostici</i>		Aumento del tempo di sanguinamento, diminuzione dei neutrofili, diminuzione delle piastrine		

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

Segnalazione di 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 all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio di clopidogrel può portare al prolungamento del tempo di sanguinamento e a conseguenti complicazioni emorragiche. Nel caso in cui si osservino dei sanguinamenti di dovrà prendere in considerazione una terapia appropriata. 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.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

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

Meccanismo d'azione

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

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

Effetti farmacodinamici

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

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di clopidogrel sono state valutate in 5 studi in doppio cieco che hanno coinvolto più di 88.000 pazienti: lo studio CAPRIE, di confronto tra clopidogrel e ASA, e gli studi CURE, CLARITY, COMMIT e ACTIVE-A di confronto tra clopidogrel e placebo, entrambi somministrati in associazione con ASA ed altre terapie standard.

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

Lo studio CAPRIE è stato condotto su 19.185 pazienti con aterotrombosi manifestatasi con recente infarto miocardico (<35 giorni), recente ictus ischemico (tra 7 giorni e 6 mesi) o arteriopatia periferica comprovata (AOP). I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con clopidogrel 75 mg/die oppure con ASA 325 mg/die e osservati per un periodo da 1 a 3 anni. Nel sottogruppo con infarto miocardico la maggior parte dei pazienti è stata trattata con ASA per i primissimi giorni seguenti l'infarto miocardico acuto.

Clopidogrel ha ridotto significativamente l'incidenza di nuovi eventi ischemici ("end point" combinato di infarto miocardico, ictus ischemico e morte vascolare) rispetto a ASA. Nell'analisi "intention to treat", 939 eventi sono stati osservati nel gruppo clopidogrel e 1.020 eventi con ASA, (riduzione del rischio relativo (RRR) 8,7%, [IC 95%: da 0,2 a 16,4]; p = 0,045), che corrisponde, per ogni 1.000 pazienti trattati per 2 anni, a 10 ulteriori pazienti [IC: da 0 a 20] ai quali sono stati evitati nuovi eventi ischemici. L'analisi della mortalità totale quale endpoint secondario non ha mostrato nessuna differenza significativa tra clopidogrel (5,8%) e ASA (6,0%).

Nella analisi dei sottogruppi eseguita per patologia qualificante (infarto miocardico, ictus ischemico e AOP) il beneficio è apparso essere più consistente (raggiungendo la significatività statistica a p=0.003) nei pazienti arruolati per AOP (in special modo per quelli con precedenti di infarto miocardico) (RRR = 23.7%; IC: da 8.9 a 36.2) e meno consistente (non significativamente diverso da ASA) nei pazienti con ictus (RRR = 7.3%; IC: da -5.7 a 18.7 [p=0.258]). Nei pazienti arruolati nello studio sulla sola base di un recente infarto miocardico clopidogrel è stato numericamente inferiore, ma non statisticamente diverso da ASA (RRR = -4.0%; IC: da -22.5 a 11.7 [p=0.639]). Inoltre un'analisi dei sottogruppi per età ha indicato che il beneficio di clopidogrel nei pazienti con più di 75 anni è stato inferiore a quello osservato nei pazienti di età ≤ 75 anni.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Dato che lo studio CAPRIE non è stato dimensionato per valutare l'efficacia nei singoli sottogruppi non risulta chiaro se le differenze nella riduzione del rischio relativo per le varie patologie qualificanti siano reali oppure siano dovute al caso.

Sindrome coronarica acuta

Lo studio CURE è stato condotto su 12.562 pazienti con sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q) che 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 due 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) o placebo (N=6.303), entrambi somministrati in associazione con ASA (75-325 mg una volta al giorno) e altre terapie standard. I pazienti sono stati trattati fino ad un anno. Nello studio CURE 823 pazienti (6.6%) hanno ricevuto una terapia concomitante di antagonisti dei recettori GPIIb/IIIa. Eparina è stata somministrata in più del 90% dei pazienti e la relativa percentuale di sanguinamento tra clopidogrel e placebo non è stata significativamente influenzata dalla terapia concomitante con eparina.

Il numero di pazienti che ha manifestato l'endpoint primario [morte cardiovascolare, infarto miocardico (IM) o ictus] è stato di 582 (9.3%) nel gruppo trattato con clopidogrel e di 719 (11.4%) nel gruppo trattato con placebo, con una riduzione del rischio relativo del 20% (95% IC di 10%-28%; p=0.00009) per il gruppo clopidogrel (17% di riduzione del rischio relativo quando i pazienti sono stati trattati in modo conservativo, 29% quando sono stati sottoposti 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 (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: da 6,5% a 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 e di 1.187 (18,8%) nel gruppo trattato con placebo, con una riduzione del rischio relativo del 14% (IC 95% da 6% a 21%, p=0,0005) per il gruppo trattato con clopidogrel. Questo beneficio è stato principalmente determinato da una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza dell'infarto miocardico [287 (4,6%) nel gruppo trattato con clopidogrel e 363 (5,8%) nel gruppo trattato con placebo]. Non si è osservato nessun effetto sulla percentuale di ri-ospedalizzazione per angina instabile.

I risultati ottenuti nelle popolazioni con caratteristiche differenti (per es. angina instabile o infarto miocardico senza onde Q, livelli di rischio basso o alto, diabete, necessità di rivascolarizzazione, età, sesso, ecc.) si sono rivelati coerenti con i risultati dell'analisi primaria. In particolare, in un'analisi a posteriori in 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 rispetto a placebo per l'endpoint co-primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus) ed una significativa RRR del 23,9% per il secondo endpoint co-primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus o ischemia refrattaria). Inoltre, il profilo di sicurezza di clopidogrel in questo sottogruppo di pazienti non ha evidenziato particolari problemi. Pertanto, i risultati ottenuti da questo sottogruppo sono in linea con i risultati complessivi dello studio.

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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

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=1752) oppure placebo (n=1739), entrambi in associazione con ASA (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 angiografia, l'endpoint primario era rappresentato da morte o recidiva di IM entro il giorno 8 oppure entro la dimissione dall'ospedale. La popolazione dei pazienti includeva il 19,7% di donne e il 29,2% di pazienti di età ≥ 65 anni. Globalmente il 99,7% dei pazienti hanno ricevuto fibrinolitici (fibrino specifici: 68,7%, non fibrino specifici: 31,1%), l'89,5% eparina, il 78,7% beta bloccanti, il 54,7% ACE inibitori e il 63% statine.

L'incidenza dell'endpoint primario è stata del quindici per cento (15,0%) nei pazienti del gruppo trattato con clopidogrel e del 21,7% nei pazienti del gruppo placebo, con una riduzione assoluta del 6,7% ed una riduzione del rischio del 36% a favore di clopidogrel (95% IC: 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 esempio innalzamento del tratto ST, abbassamento del tratto ST oppure blocco di branca sinistro). I pazienti hanno ricevuto clopidogrel (75 mg/die, n=22.961) oppure placebo (n=22.891), in associazione con ASA (162 mg/die), per 28 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale. Gli endpoints co-primari erano morte da qualsiasi causa e la prima comparsa di re-infarto, ictus o morte. La popolazione ha incluso il 27,8% di donne, il 58,4% di pazienti di età ≥ 60 anni (26% ≥ 70 anni) e il 54,5% di pazienti ha ricevuto fibrinolitici.

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

Fibrillazione atriale

Gli studi ACTIVE-W e ACTIVE-A, studi distinti facenti parte del programma ACTIVE, hanno incluso pazienti affetti da fibrillazione atriale (FA) che possedevano almeno un fattore di rischio per eventi vascolari. Sulla base dei criteri di arruolamento, i medici hanno incluso i pazienti nello studio ACTIVE-W se questi ultimi risultavano eleggibili al trattamento con antagonisti della vitamina K (AVK) (come warfarin). Lo studio ACTIVE-A ha incluso pazienti che non potevano ricevere il trattamento con AVK perché non erano in grado o non erano propensi a sottoporsi al trattamento.

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

Lo studio ACTIVE-A (n=7.554) è uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha confrontato clopidogrel 75 mg/die + ASA (N=3.772) con placebo + ASA (N=3.782). La dose raccomandata di ASA era compresa tra 75 e 100 mg/die. I pazienti sono stati trattati fino a un massimo di 5 anni.

I pazienti randomizzati nel programma ACTIVE dovevano presentare FA documentata, ad es. FA permanente o almeno 2 episodi di FA intermittente che si erano verificati negli ultimi 6 mesi e dovevano possedere almeno uno dei seguenti fattori di rischio: età ≥ 75 anni oppure età compresa tra 55 e 74 anni e diabete

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

mellito che richiedeva una terapia farmacologica o pregresso IM documentato o malattia coronarica documentata; in trattamento per ipertensione sistemica; pregresso ictus, attacco ischemico transitorio (TIA) o embolia sistemica non a carico del SNC; disfunzione ventricolare sinistra con frazione di eiezione del ventricolo sinistro <45%; documentata arteriopatia obliterante periferica. Il punteggio CHADS₂ medio era 2.0 (range 0-6).

I principali criteri di esclusione dei pazienti erano costituiti da ulcera peptica documentata nei 6 mesi precedenti; precedente emorragia intracerebrale; trombocitopenia importante (conta piastrinica < 50 x 10⁹/l); richiesta di clopidogrel o anticoagulanti orali (OAC); o intolleranza a uno dei due componenti.

Il settantatre per cento (73%) dei pazienti arruolati nello studio ACTIVE-A non era idoneo ad assumere un AVK in seguito a valutazione medica, incapacità di conformarsi al monitoraggio dell'INR (International Normalised Ratio), predisposizione a cadere o a subire un trauma cranico, o rischio specifico di sanguinamento; per il 26% dei pazienti la decisione del medico si basava sulla riluttanza del paziente ad assumere un AVK.

Il 41,8% della popolazione in studio era rappresentato da donne. L'età media era 71 anni, il 41,6% dei pazienti era di età ≥75 anni. In totale, il 23% dei pazienti sono stati trattati con antiaritmici, il 52,1% con beta bloccanti, il 54,6% con ACE inibitori ed il 25,4% con statine.

Il numero di pazienti che ha raggiunto l'endpoint primario (tempo al primo episodio di ictus, IM, embolia sistemica non a carico del SNC o morte vascolare) è stato di 832 pazienti (22.1%) nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA e di 924 pazienti (24,4%) nel gruppo trattato con placebo + ASA (riduzione del rischio relativo dell'11,1%; 95% IC, 2,4%-19,1%; p=0,013), dovuto principalmente alla forte riduzione dell'incidenza di ictus. L'ictus si è presentato in 296 pazienti (7,8%) trattati con clopidogrel + ASA e in 408 pazienti (10,8%) trattati con placebo + ASA (riduzione del rischio relativo del 28,4%; 95% IC, 16,8%-38,3%; p=0,00001).

Popolazione pediatrica

In uno studio di dosaggi incrementali su 86 neonati o lattanti fino a 24 mesi di età a rischio di trombosi (PICOLO), il clopidogrel è stato valutato a dosi consecutive di 0,01, 0,1 e 0,2 mg/kg nei neonati e nei lattanti e di 0,15 mg/kg solo nei neonati. La dose di 0,2 mg/kg ha ottenuto l'inibizione percentuale media del 49,3% (aggregazione piastrinica indotta da 5µM di ADP), paragonabile a quella di adulti che avevano assunto clopidogrel alla dose di 75 mg/die.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli (CLARINET), 906 pazienti in età pediatrica (neonati e lattanti), con cardiopatia congenita cianotica attenuata con uno shunt arterioso sistemico polmonare sono stati randomizzati a ricevere clopidogrel 0,2 mg/kg (n=467) o placebo (n=439) con concomitante terapia di base fino al momento della seconda fase chirurgica. Il tempo medio tra l'impianto dello shunt palliativo e la prima somministrazione del medicinale in studio è stato di 20 giorni. Circa l'88% dei pazienti ha ricevuto contemporaneamente ASA (tra 1 e 23 mg/kg/die). Non c'è stata differenza significativa tra i gruppi per l'endpoint primario composito di morte, trombosi dello shunt o intervento cardiaco correlato prima di 120 giorni di età a seguito di un evento considerato di natura trombotica (89 [19,1%] per il gruppo clopidogrel e 90 [20,5%] per il gruppo placebo) (vedere paragrafo 4.2). Il sanguinamento è stata la reazione avversa più frequentemente riportata in entrambi i gruppi clopidogrel e placebo, tuttavia, non c'è stata alcuna differenza significativa nel tasso di sanguinamento tra i gruppi. Nel follow-up relativo alla sicurezza a lungo termine di questo studio, 26 pazienti con shunt ancora posizionato ad un anno di età hanno ricevuto clopidogrel fino a 18 mesi di età. Nessun problema di sicurezza è stato notato nel corso di questo lungo periodo di follow-up.

Gli studi CLARINET e PICOLO sono stati condotti usando una soluzione costituita di clopidogrel. In uno studio di biodisponibilità relativa negli adulti, la soluzione costituita di clopidogrel ha mostrato un grado di assorbimento paragonabile e una velocità di assorbimento del principale metabolita circolante (inattivo) leggermente più elevata rispetto alla compressa autorizzata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Assorbimento

Dopo dosi orali singole e ripetute di 75 mg/die, clopidogrel viene rapidamente assorbito. I massimi livelli plasmatici di clopidogrel immodificato (circa 2,2 - 2,5 ng/l dopo una dose orale singola di 75 mg) sono stati raggiunti approssimativamente 45 minuti dopo la somministrazione. L'assorbimento è almeno del 50% sulla base dell'escrezione urinaria dei metaboliti di clopidogrel.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Clopidogrel viene ampiamente metabolizzato nel 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. Il metabolita attivo si forma principalmente per azione del CYP2C19 con il contributo di diversi altri enzimi CYP, tra cui CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4. Il metabolita tiolico attivo che è stato isolato *in vitro*, si lega rapidamente 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 un'emivita di circa 6 ore. L'emivita di eliminazione del principale metabolita circolante (inattivo) è di otto ore sia dopo somministrazione di dose singola che ripetuta.

Farmacogenetica

Il CYP2C19 è coinvolto nella formazione sia del metabolita attivo che del metabolita intermedio 2-oxo-clopidogrel. La farmacogenetica del metabolita attivo del 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 non sono funzionanti. 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 test 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 μ 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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

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 μ 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.

Danno 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.

Compromissione epatica

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

Etnia

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Nel corso di studi non-clinici condotti nel ratto e nel babbuino, 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 babbuino 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 valutato in una serie di studi di genotossicità *in vitro* e *in vivo*, non ha mostrato alcuna attività genotossica.

Clopidogrel non ha mostrato alcun effetto sulla fertilità in ratti maschi e femmine 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).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Mannitolo (E421)
Cellulosa microcristallina (E460)
Idrossipropilcellulosa (E463)
Macrogol 6000 (E1521)
Cros повідone (E1202)
Olio di ricino idrogenato

Rivestimento:

Lattosio monoidrato
Ipromellosa (E464)
Titanio diossido (E171)
Triacetina (E1518)
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare ad una temperatura inferiore a 30°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/Aclar-Al

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

o blister in PVC/Aclar/PVC-Al

Sono forniti in scatole di cartone contenenti 14, 28, 30, 50, 56, 98 e 100 compresse rivestite con film in confezioni blister in PVC/Aclar-Al o PVC/Aclar/PVC-Al.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. Via Pavia, 6 – 20136 Milano

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

044415014 - "75 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
044415026 - "75 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
044415038 - "75 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
044415040 - "75 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
044415053 - "75 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
044415089 - "75 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
044415091 - "75 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
044415103 - "75 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC/AL
044415115 - "75 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC/AL
044415127 - "75 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC/AL
044415139 - "75 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC/AL
044415141 - "75 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC/AL
044415178 - "75 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC/AL
044415180 - "75 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO