

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopidogrel Sandoz GmbH 75 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetto noto:

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 7,50 mg di olio di ricino idrogenato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse di colore rosa, rivestite con film, rotonde e piane su entrambi i lati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione secondaria di eventi di origine aterotrombotica

Clopidogrel è indicato in:

- Pazienti adulti affetti da infarto miocardico (da pochi giorni fino a meno di 35 giorni), ictus ischemico (da 7 giorni fino a meno di 6 mesi) o arteriopatia obliterante periferica comprovata

- Pazienti adulti affetti da sindrome coronarica acuta:

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

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 vedere paragrafo 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

- Adulti e anziani

Clopidogrel deve essere 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 con 75 mg una volta al giorno (in associazione ad acido acetilsalicilico (ASA) 75 mg - 325 mg al giorno). 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 deve essere somministrato in dose singola giornaliera di 75 mg iniziando con una dose di carico di 300 mg in associazione ad ASA, con o senza trombolitici. Nei pazienti di età superiore ai 75 anni clopidogrel deve essere iniziato senza dose di carico. La terapia combinata deve essere iniziata il prima possibile dal momento della comparsa dei sintomi e continuata per almeno 4 settimane. Il beneficio dell'associazione di clopidogrel con ASA oltre le quattro settimane non è stato studiato in questo contesto (vedere paragrafo 5.1).

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

- Se viene dimenticata una dose:
 - Entro 12 ore dall'orario stabilito per l'assunzione: i pazienti devono assumere la dose immediatamente e prendere la dose successiva alla solita ora.
 - Oltre 12 ore dall'orario stabilito per l'assunzione: i pazienti devono assumere la dose successiva alla solita ora e non devono raddoppiare la dose.
- Popolazione pediatrica
Clopidogrel non deve essere usato nei bambini a causa di problematiche di efficacia (vedere paragrafo 5.1)
- Compromissione renale
L'esperienza terapeutica in pazienti con compromissione 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).

Modalità di somministrazione:

Per uso orale

Può essere assunto durante o lontano dai pasti

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sanguinamento e patologie ematologiche

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, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) compresi gli inibitori della COX-2, o gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs), o altri medicinali associati al rischio di sanguinamento come la pentossifillina (vedere paragrafo 4.5). I pazienti devono essere accuratamente seguiti per individuare ogni segno di sanguinamento, compreso il sanguinamento occulto, in particolare durante le prime settimane di trattamento e/o dopo procedure cardiache invasive o interventi chirurgici. La somministrazione contemporanea di clopidogrel e anticoagulanti orali non è raccomandata dato che può 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 eventuale 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 (TTP)

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

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, e il trattamento con clopidogrel deve essere interrotto.

Ictus ischemico recente

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

Citocromo P 450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenetica: nei pazienti il cui CYP2C19 ha ridotte capacità metaboliche, clopidogrel alle dosi raccomandate produce meno metabolita attivo di clopidogrel e ha un effetto minore sulla funzione delle piastrine. Sono disponibili degli esami per l'identificazione del genotipo CYP2C19 del paziente.

Poiché clopidogrel viene in parte metabolizzato nel suo metabolita attivo dal CYP2C19, si prevede che l'uso di medicinali che inibiscono l'attività di questo enzima produca una riduzione dei livelli farmacologici del metabolita attivo di clopidogrel. La rilevanza clinica di questa interazione è incerta. A scopo precauzionale l'uso concomitante di inibitori forti o moderati del CYP2C19 deve essere scoraggiato (vedere il paragrafo 4.5 per un elenco di inibitori del CYP2C19; vedere anche il paragrafo 5.2).

Substrati del CYP2C8

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

Reattività crociata tra tienopiridine

I pazienti devono essere valutati per la storia di ipersensibilità alle tienopiridine (come clopidogrel, ticlopidina, prasugrel) poichè è stata riportata reattività crociata tra tienopiridine (vedere paragrafo 4.8). Le tienopiridine possono causare reazioni allergiche da moderate a gravi come eruzione cutanea, angioedema, o

reazioni crociate ematologiche, come trombocitopenia e neutropenia. I pazienti che hanno sviluppato una precedente reazione allergica e/o reazione ematologica ad una tienopiridina possono avere un aumentato rischio di sviluppare la stessa o un'altra reazione ad un'altra tienopiridina. Si consiglia il monitoraggio per segni di ipersensibilità in pazienti con allergia nota alle tienopiridine.

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Eccipienti

Clopidogrel Sandoz GmbH contiene olio di ricino idrogenato, che può causare disturbi di stomaco e diarrea.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Anticoagulanti orali: la somministrazione contemporanea di clopidogrel e anticoagulanti orali non è raccomandata dato che può 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 il Rapporto Internazionale Normalizzato (RIN) in pazienti sottoposti a terapia a lungo termine con warfarin, la somministrazione concomitante di clopidogrel e warfarin aumenta il rischio di sanguinamento a causa di effetti indipendenti sulla 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 die 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, clopidogrel non ha richiesto 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 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 fibrino o non-fibrino specifici ed 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).

FANS: in uno studio clinico condotto su volontari sani, la somministrazione contemporanea di clopidogrel e naprossene ha determinato un aumento del sanguinamento gastrointestinale occulto. Tuttavia per la

mancanza di studi di interazione con altri FANS, attualmente non 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 deve essere 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 viene in parte metabolizzato nel suo metabolita attivo dal CYP2C19, si prevede che l'uso di prodotti medicinali che inibiscono l'attività di questo enzima produca una riduzione dei livelli farmacologici del metabolita attivo di clopidogrel. La rilevanza clinica di questa interazione è incerta. A scopo precauzionale l'uso concomitante di inibitori forti o moderati del CYP2C19 deve essere scoraggiato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

I medicinali che sono forti inibitori o moderati del CYP2C19 comprendono per esempio omeprazolo e esomeprazolo, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemide, voriconazolo, fluconazolo, ticlopidina, , carbamazepina, ed efavirenz.

Inibitori della pompa protonica (IPP):

Omeprazolo 80 mg somministrato una volta al giorno allo stesso orario di clopidogrel o con 12 ore tra le somministrazioni dei due farmaci ha ridotto l'esposizione al metabolita attivo del 45% (dose di carico) e del 40% (dose di mantenimento). Il calo è stato associato ad una riduzione dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica del 39% (dose di carico) e del 21% (dose di mantenimento). E' previsto che esomeprazolo determini una interazione simile con clopidogrel.

Dati non consistenti sulle implicazioni cliniche di questa interazione farmacocinetica (PK) /farmacodinamica (PD) in termini di eventi cardiovascolari maggiori sono stati riportati da studi sia osservazionali sia clinici. A scopo precauzionale, l'uso concomitante di omeprazolo o esomeprazolo dovrebbe essere scoraggiato (vedere paragrafo 4.4).

Una riduzione meno marcata dell'esposizione al metabolita è stata osservata con pantoprazolo o lansoprazolo.

Le concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo sono state ridotte del 20% (dose di carico) e del 14% (dose di mantenimento) durante il trattamento concomitante con pantoprazolo 80 mg una volta al giorno. Questo è stato associato ad una riduzione della inibizione media dell'aggregazione piastrinica del 15% e 11% rispettivamente. Questi risultati indicano che il clopidogrel può essere somministrato con pantoprazolo.

Non ci sono prove che altri medicinali che riducono l'acidità di stomaco, come gli H2 bloccanti o antiacidi interferiscono con l'attività antiaggregante del clopidogrel.

Altri medicinali: Molti altri studi clinici sono stati condotti con clopidogrel ed altri medicinali concomitanti per studiare potenziali interazioni di tipo farmacodinamico e farmacocinetico. Non si sono osservate interazioni farmacodinamiche clinicamente significative 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, entrambe metabolizzate dal CYP2C9, possono essere somministrati contemporaneamente a clopidogrel con sicurezza.

Medicinali substrati del CYP2C8: Clopidogrel ha dimostrato di aumentare l'esposizione a repaglinide nei volontari sani. Studi in vitro hanno mostrato che l'aumento dell'esposizione a repaglinide è dovuto dall'inibizione del CYP2C8 da parte del metabolita glucuronato 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 medicinali 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, ipocolesterolemizzanti, vasodilatatori coronarici, antidiabetici (inclusa insulina), farmaci antiepilettici e antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa senza evidenza di interazioni negative clinicamente significative.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

Fertilità

Clopidogrel non ha dimostrato di alterare la fertilità in studi su animali

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

Clopidogrel 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 44.000 pazienti che hanno partecipato agli studi clinici, di cui oltre 12.000 trattati per 1 anno o più. Nello studio CAPRIE clopidogrel, alla dose di 75 mg/die, è risultato, nel complesso, comparabile a ASA 325 mg/die indipendentemente dall'età, sesso e razza dei pazienti. Le reazioni avverse clinicamente rilevanti osservate negli studi CAPRIE, CURE, CLARITY e 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 del 9,3%. L'incidenza dei casi gravi è stata simile per clopidogrel e 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 5 giorni precedenti l'intervento di bypass, l'incidenza è stata del 9,6% per clopidogrel più ASA e del 6,3% per placebo più ASA.

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).

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Le 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 dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di organi e sistemi, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro, non nota*
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, inclusa neutropenia grave	Porpora trombotica trombocitopenica (PTT) (vedere paragrafo 4.4), anemia aplastica, pancitopenia, agranulocitosi, trombocitopenia grave, emofilia acquisita A, granulocitopenia, anemia
Disturbi del sistema immunitario				Malattia da siero, reazioni anafilattoidi, reazioni crociate da ipersensibilità tra tienopiridine (come ticlopidina, prasugrel) (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)		

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro, non nota*
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine	
Patologie cardiache				Sindrome di Kounis (angina allergica vasopastica / infarto miocardico allergico) nel contesto di una reazione di ipersensibilità dovuta a clopidogrel *
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	Ulcera gastrica e ulcera duodenale, gastrite, vomito, nausea, stipsi, flatulenza	Emorragia retroperitoneale	Emorragia gastrointestinale e retroperitoneale ad esito fatale, pancreatite, colite (compresa colite ulcerosa o linfocitaria), stomatite
Patologie epatobiliari				Insufficienza epatica acuta, epatite, test di funzionalità epatica anormale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Contusione	Rash, prurito, sanguinamento cutaneo (porpora)		Dermatite bollosa (necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens Johnson, eritema multiforme, pustolosi esantematica generalizzata acuta (AGEP)), angioedema, sindrome d'ipersensibilità farmaco-indotta, rash da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), rash eritematoso o esfoliativo, orticaria, eczema, lichen planus.
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia	

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro, non nota*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Sanguinamento muscoloscheletrico (emartrosi), artrite, artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie		Ematuria		Glomerulonefrite, aumento della creatinemia.
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 relative al clopidogrel con frequenza "non nota"

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

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.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina, Codice ATC: B0 1AC04.

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 del clopidogrel inibisce selettivamente il legame dell'adenosina-difosfato (ADP) al suo recettore piastrinico P2Y₁₂, e la conseguente attivazione del complesso glicoproteico GPIIb-IIIa mediata dall'ADP, 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 ad una velocità proporzionale al ricambio

piastrinico. L'aggregazione piastrinica indotta da altri agonisti diversi da ADP è inibita anche bloccando l'amplificazione dell'attivazione piastrinica esercitata dal rilascio di ADP.

Poiché il metabolita attivo è formato da enzimi CYP450, alcuni dei quali sono polimorfici o soggetti ad inibizione da parte di altri medicinali, non tutti i pazienti avranno 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 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 40 - 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 clinica e sicurezza

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 obliterante periferica documentata

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 obliterante 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 ad 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%).

Nell'analisi dei sottogruppi eseguita per patologia qualificante (infarto miocardico, ictus ischemico ed arteriopatia obliterante periferica) il beneficio è apparso essere più consistente (raggiungendo la significatività statistica a p = 0,003) nei pazienti arruolati per arteriopatia obliterante periferica (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 una analisi dei sottogruppi per età ha indicato che il beneficio di clopidogrel nei pazienti oltre 75 anni è stato inferiore a quello osservato nei pazienti di età ≤75 anni.

Dato che lo studio CAPRIE non è stato dimensionato per valutare l'efficacia nei singoli sottogruppi, non 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 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) o con 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, 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% (IC 95% da 10% a 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 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: 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 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 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.

I benefici osservati con clopidogrel si sono dimostrati indipendenti 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).

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) oppure placebo (n=1.739), 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 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 ≥ 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% 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, $n=22.961$) 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 perchè 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 75mg/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 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 malattia vascolare 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 $< 50 \times 10^9/l$); richiesta di clopidogrel o anticoagulanti orali (OAC); o intolleranza a uno dei due componenti.

Il settantatré 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% CI da 2,4% a 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% CI, da 16,8% a 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 $5\mu\text{M}$ di ADP), paragonabile a quella di adulti che avevano assunto clopidogrel 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

Assorbimento:

Dopo dosi orali singole e ripetute di 75 mg/die, clopidogrel viene rapidamente assorbito. Il picco medio dei livelli plasmatici di clopidogrel immodificato (circa 2,2-2,5 ng / ml dopo una singola dose di 75 mg per via orale) si è verificato circa 45 minuti dopo la somministrazione.

L'assorbimento è almeno del 50% sulla base dell'escrezione urinaria dei metaboliti di clopidogrel.

Distribuzione

Clopidogrel e il metabolita circolante principale (inattivo) si legano in modo reversibile *in vitro* 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*, il clopidogrel è metabolizzato secondo due principali vie metaboliche: una mediata dalle esterasi che porta a idrolisi nel suo derivato carbossilico acido inattivo (85% dei metaboliti circolanti), e una mediata da molteplici citocromi P450. Clopidogrel è dapprima metabolizzato in 2-oxo-clopidogrel, un metabolita intermedio. Il metabolismo successivo del metabolita intermedio 2-oxo-clopidogrel porta alla formazione del metabolita attivo, un derivato tiolico di clopidogrel. Il metabolita attivo è formato principalmente da CYP2C19 con il contributo di altri enzimi CYP che includono, 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.

La C_{max} del metabolita attivo è due volte più alta dopo una singola dose di carico di 300 mg di clopidogrel che dopo quattro giorni con una dose di mantenimento di 75 mg. La C_{max} viene raggiunta da 30 a 60 minuti circa dopo la 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 per via orale di 75 mg, clopidogrel ha una 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

CYP2C19 è coinvolto nella formazione sia del metabolita attivo che del metabolita intermedio 2-oxo-clopidogrel. La farmacocinetica del metabolita attivo clopidogrel e gli effetti antiplastrinici, misurati dai test di aggregazione piastrinica *ex vivo*, variano in base al genotipo CYP2C19.

L'allele CYP2C19 * 1 corrisponde al metabolismo completamente funzionale, mentre gli alleli CYP2C19 * 2 e CYP2C19*3 sono non funzionali. Gli alleli CYP2C19 * 2 e CYP2C19 * 3 rappresentano la maggior parte degli alleli a funzione ridotta nei metabolizzatori lenti caucasici (85%) e asiatici (99%). Altri alleli associati a un metabolismo assente o ridotto sono meno frequenti e comprendono CYP2C19 * 4, * 5, * 6, * 7 e * 8. Un paziente con uno status da metabolizzatore lento avrà due alleli con perdita di funzione come descritto sopra. Le frequenze pubblicate per i metabolizzatori lenti con genotipo CYP2C19 sono circa il 2% per i caucasici, 4% per i neri e il 14% per i cinesi. Sono disponibili test per determinare il genotipo CYP2C19 del paziente.

Uno studio crossover in 40 soggetti sani, 10 in ciascuno dei quattro gruppi di metabolizzatori CYP2C19 (ultrarapidi, rapidi, intermedi e lenti), ha valutato le risposte farmacocinetiche e antiaggreganti con somministrazione di 300 mg, seguita da 75 mg/die e 600 mg seguita da 150 mg/die, per un totale di 5 giorni ciascuno (stato stazionario). Differenze non sostanziali di esposizione al metabolita attivo e di inibizione media dell'aggregazione piastrinica (IPA) sono state osservate tra metabolizzatori ultrarapidi, rapidi e intermedi. Nei metabolizzatori lenti, l'esposizione al metabolita attivo era ridotta del 63-71% rispetto ai metabolizzatori rapidi. Dopo il trattamento con la dose di 300 mg/75 mg, le risposte piastriniche antiaggreganti sono diminuite nei metabolizzatori lenti con una media IPA (5 μ M ADP) del 24% (24 ore) e del 37% (Giorno 5), rispetto a un IPA del 39% (24 ore) e 58% (Giorno 5) nei metabolizzatori rapidi e del 37% (24 ore) e 60% (Giorno 5) nei metabolizzatori intermedi. Quando i metabolizzatori lenti hanno ricevuto un trattamento con 600 mg/150 mg, l'esposizione al metabolita attivo è stata superiore con il trattamento 300 mg/75 mg. Inoltre, l'IPA è stato pari a 32% (24 ore) e 61% (Giorno 5), valori superiori rispetto ai metabolizzatori lenti sottoposti al trattamento con 300 mg/75 mg, e simili agli altri gruppi di metabolizzatori CYP2C19 che erano stati sottoposti al trattamento 300 mg /75 mg. Un regime di dose appropriato per questa popolazione di pazienti non è stato stabilito dai risultati degli studi clinici.

Coerentemente con i risultati di cui sopra, in una metanalisi che includeva 6 studi su 335 soggetti trattati con clopidogrel allo stato stazionario, è stato dimostrato che l'esposizione al metabolita attivo è diminuita del 28% per i metabolizzatori intermedi, e del 72% per i metabolizzatori lenti, mentre l'inibizione

dell'aggregazione piastrinica (5 µM ADP) è stata ridotta con differenze di IPA del 5,9% e 21,4% rispettivamente, rispetto ai metabolizzatori rapidi.

L'influenza del genotipo CYP2C19 sugli esiti clinici in pazienti trattati con clopidogrel non è stato valutato in studi prospettici, randomizzati e controllati. Sono state condotte tuttavia una serie di analisi retrospettive, per valutare questo effetto nei pazienti trattati con clopidogrel per i quali sono disponibili i dati di genotipizzazione: CURE (n = 2721), CHARISMA (n = 2428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477), e ACTIVE A (n = 601), così come una serie di studi di coorte pubblicati.

Nello studio TRITON-TIMI 38 e in 3 studi di coorte (Collet, Sibbing, Giusti) il gruppo combinato di pazienti metabolizzatori intermedi o lenti mostrava un più alto tasso di eventi cardiovascolari (morte, infarto miocardico e ictus) o di trombosi da stent rispetto ai metabolizzatori rapidi.

Nello studio CHARISMA e in uno studio di coorte (Simon), un tasso di eventi maggiore è stato osservato solo nei metabolizzatori lenti rispetto ai metabolizzatori rapidi.

Nello studio CURE, CLARITY, ACTIVE-A e in uno degli studi di coorte (Trenk) non è stato osservato un aumento del tasso di eventi rispetto allo stato del metabolizzatore.

Nessuna di queste analisi era di dimensioni adeguate per rilevare le differenze di risultati nei metabolizzatori lenti.

Popolazioni speciali

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

Compromissione 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 risultava 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 75 mg di clopidogrel al giorno per 10 giorni nei pazienti con grave compromissione epatica, l'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da ADP è stata simile a quella osservata nei soggetti sani. Il prolungamento del tempo medio di sanguinamento era simile nei due gruppi.

Razza

La prevalenza degli alleli CYP2C19 che determinano il metabolismo CYP2C19 intermedio e lento si differenzia in base alla razza/etnia (vedi Farmacogenetica). Dalla letteratura, dati limitati in popolazioni asiatiche sono a disposizione per valutare le implicazioni cliniche di genotipizzazione di questo CYP sui risultati clinici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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 di 75 mg/die somministrata nell'uomo, ed era conseguenza di un effetto sugli enzimi metabolici epatici. Non è stato osservato alcun effetto di clopidogrel sugli enzimi metabolici epatici 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 carcinogeno 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 radiomarcato 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 della compressa:

Cellulosa microcristallina
idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione
olio di ricino, idrogenato

Pellicola di rivestimento:

ipromellosa (E464), titanio diossido (E171) macrogol 400 e ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

21 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister OPA/ALU/PVC/ALU contenenti 14, 28, 30, 50, 84, 90, 100 e 120 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH, Biochemiestrasse, 10, 6250 Kundl (Austria)

Rappresentante per l'Italia: Sandoz Spa – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

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

75 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 039951013
75 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 039951025
75 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 039951037
75 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 039951049
75 mg compresse rivestite con film 84 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 039951052
75 mg compresse rivestite con film 90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 039951064
75 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 039951076
75 mg compresse rivestite con film 120 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 039951088

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE 08 MARZO 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Le sezioni nei riquadri evidenziate in grigio sono presenti nella versione inglese del testo ma non erano presenti nel testo allegato alla Determinazione AIC e non verranno riportate nella versione del foglio illustrativo resa disponibile con il prodotto.

Sono state inserite con la revisione conseguente alla variazione IB/012: prima di poter essere reintegrate nel testo sarà necessario richiedere classificazione e prezzo.