

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopidogrel Mylan Generics 75 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetto noto: ogni compressa rivestita con film contiene 2 mg di lattosio monoidrato e 4.8 mg di olio di ricino idrogenato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film bianca, rotonda biconvessa, approssimativamente di 8.6 mm di diametro, con inciso "CB" sopra "75" da una lato e "G" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione degli eventi aterotrombotici

Clopidogrel è indicato negli adulti nella prevenzione di eventi di origine aterotrombotica in:

- Pazienti 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 periferica comprovata.
- Pazienti affetti da sindrome coronarica acuta:
 - Sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico non Q), inclusi pazienti sottoposti a posizionamento dello stent a seguito di un intervento coronarico percutaneo, in combinazione con acido acetilsalicilico (ASA).
 - Infarto miocardico acuto con innalzamento del tratto ST, in pazienti in terapia farmacologica candidati alla terapia trombolitica in associazione con ASA.

Prevenzione degli eventi aterotrombotici e tromboembolici nella fibrillazione atriale

Nei pazienti adulti con fibrillazione atriale che hanno almeno un fattore di rischio per eventi vascolari, non sono idonei al trattamento con antagonisti della vitamina K (AVK) e che hanno un basso rischio di sanguinamento, clopidogrel è indicato in combinazione con ASA per la prevenzione di eventi aterotrombotici e tromboembolici, tra cui l'ictus.

Per ulteriori informazioni vedere il paragrafo 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e persone anziane

Clopidogrel va somministrato in dose singola di 75 mg.

Nei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta:

- Sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico non-Q): il trattamento con clopidogrel deve essere iniziato con una singola dose da 300 mg di carico e quindi continuato con 75 mg una volta al giorno (con acido acetilsalicilico (ASA) 75 mg - 325 mg al giorno). Dato che dosi superiori di ASA sono state correlate con un rischio di sanguinamento più alto si raccomanda che la dose di ASA non sia superiore a 100 mg. La durata ottimale del trattamento non è stata formalmente stabilita. Dati degli studi clinici supportano 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: il clopidogrel deve essere somministrato in dose singola giornaliera di 75 mg iniziando con una dose di carico di 300 mg in associazione con ASA, con o senza trombolitici. Per i pazienti oltre 75 anni di età il clopidogrel deve essere iniziato senza dose di carico. La terapia combinata deve essere iniziata il prima possibile dopo l'inizio dei sintomi e continuata per almeno quattro settimane. Il beneficio della combinazione 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 una singola dose giornaliera di 75 mg. L'ASA (75-100 mg al giorno) deve essere iniziato e continuato in associazione con clopidogrel (vedere paragrafo 5.1).

Se una dose viene dimenticata:

- Entro meno di 12 ore dopo l'orario regolare programmato: i pazienti devono prendere la dose immediatamente e poi prendere la dose successiva all'orario regolare programmato.

- Per più di 12 ore: i pazienti devono prendere la dose successiva all'orario regolare programmato e non devono raddoppiare la dose.

Popolazione pediatrica

Clopidogrel non deve essere utilizzato nei bambini a causa di problemi 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

Uso orale.

Clopidogrel Mylan Generics può essere somministrato con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Clopidogrel è controindicato in pazienti con compromissione epatica grave e sanguinamento patologico in atto come ad es. 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 essere presa subito 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 inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI). I pazienti devono essere accuratamente seguiti per individuare ogni segno di sanguinamento, compreso il sanguinamento occulto, in particolare durante le prime settimane di trattamento e/o dopo procedure cardiache invasive o interventi chirurgici. La somministrazione contemporanea 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 desiderabile, 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 (PTT)

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

Emofilia acquisita

È stata segnalata emofilia acquisita in seguito all'uso di clopidogrel. In caso di isolato prolungamento del Tempo di Tromboplastina Parziale attivata (aPTT), con o senza emorragia in atto, deve essere considerata l'emofilia acquisita. I pazienti con diagnosi confermata di emofilia acquisita devono essere gestiti e trattati da medici specialisti, e si deve interrompere l'assunzione di clopidogrel.

Ictus ischemico recente

Per la mancanza di dati, clopidogrel non può essere raccomandato 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 test per identificare il genotipo CYP2C19 di un paziente (vedere paragrafo 5.2).

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

Cross-reattività tra tienopiridine

I pazienti devono essere valutati per un'anamnesi di ipersensibilità alle tienopiridine (come clopidogrel, ticlopidina, prasugrel) in quanto è stata segnalata una cross-reattività allergica tra tienopiridine (vedi paragrafo 4.8).

Le tienopiridine possono causare gravi reazioni allergiche come eruzione cutanea, angioedema, o reazioni crociate ematologiche come trombocitopenia e neutropenia. I pazienti che avevano sviluppato una reazione allergica precedente e/o una reazione ematologica per una tienopiridina possono avere un aumentato rischio di sviluppare la stessa o un'altra reazione ad un'altra tienopiridina. È consigliato il monitoraggio per segni di ipersensibilità in pazienti con allergia nota alle tienopiridine.

Danno renale

L'esperienza terapeutica con clopidogrel è limitata in pazienti con danno 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 questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Eccipienti

Clopidogrel Mylan Generics contiene lattosio. Pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi e/o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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). Sebbene la somministrazione di clopidogrel 75 mg/die non ha modificato la farmacocinetica di S warfarin o il Rapporto Internazionale Normalizzato (International Normalized Ratio, INR) in 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, clopidogrel non richiede 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).

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

Medicinali che inibiscono il CYP2C19 includono omeprazolo ed esomeprazolo, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemide, voriconazolo, fluconazolo, ticlopidina, ciprofloxacina, cimetidina, carbamazepina, oxycarbazepina e cloramfenicolo.

Inibitori della Pompa Protonica (PPI)

80 mg di omeprazolo somministrati una volta al giorno o allo stesso tempo come clopidogrel o con 12 ore tra le somministrazioni dei due farmaci ha diminuito l'esposizione del metabolita attivo del 45% (dose di carico) e del 40% (dose di mantenimento). Il calo è stato associato ad una riduzione del -39% (dose di carico) e del 21% (dose di mantenimento) dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica. L'esomeprazolo dovrebbe dare una simile interazione con clopidogrel.

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

Non c'è evidenza che altri medicinali che riducono l'acidità gastrica quali gli antiH2 (tranne la cimetidina che è un inibitore del CYP2C19) o gli antiacidi interferiscano con l'attività antiaggregante piastrinica di clopidogrel.

Altri medicinali

Molti altri studi clinici sono stati condotti con clopidogrel ed altre terapie concomitanti per studiare potenziali interazioni di tipo farmacodinamico e farmacocinetico.

Non si sono state 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, che sono metabolizzate dal citocromo CYP2C9 possono essere somministrati contemporaneamente a clopidogrel in termini di sicurezza.

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, 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 a 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 Mylan Generics.

Fertilità

Clopidogrel non ha mostrato di alterare la fertilità negli studi sugli 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. Le reazioni avverse clinicamente rilevanti osservate negli studi CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT e ACTIVE-A sono discusse di seguito. Nello studio CAPRIE, clopidogrel alla dose di 75 mg/die, è risultato nel complesso, comparabile a ASA 325 mg/die indipendentemente dall'età, sesso ed etnia dei pazienti.

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 era simile per clopidogrel e per ASA.

Nello studio CURE, non si è verificato eccesso di sanguinamenti maggiori con clopidogrel + ASA nei 7 giorni successivi 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 + ASA e del 6,3% per placebo + ASA.

Nello studio CLARITY, si è verificato un aumento complessivo di sanguinamenti nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA rispetto al gruppo placebo + 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 di sanguinamento maggiore è stato più marcato nel gruppo clopidogrel+ASA rispetto al gruppo placebo + ASA (6.7% vs 4.3%). Il maggiore sanguinamento era per lo più di origine extracranica in entrambi i gruppi (5.3% nel gruppo clopidogrel + ASA; 3.5% nel gruppo placebo + ASA), principalmente dal tratto gastrointestinale (3.5% vs 1.8%). C'è stato un eccesso di sanguinamenti intracranici nel gruppo in trattamento con clopidogrel + ASA rispetto al gruppo placebo + ASA (1.4% vs 0.8%, rispettivamente). Non c'era una differenza statisticamente significativa tra le percentuali di sanguinamento con esito fatale (1.1% nel gruppo clopidogrel + ASA e 0.7% nel gruppo placebo + ASA) e di ictus emorragico (0.8% e 0.6%, rispettivamente) tra i due gruppi.

Tabella degli effetti indesiderati

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 (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro, non noto*
Patologie del sangue e del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia, leucopenia, eosinophilia	Neutropenia, inclusa neutropenia grave	Porpora trombotica 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, cross-reattività allergica tra tienopiridine (come ticlopidina, proasugel) (vedere paragrafo 4.4)*
Disturbi psichiatrici				Allucinazioni, confusione
Patologie del sistema nervoso		Sanguinamento intracranico (sono stati segnalati alcuni casi ad esito fatale), cefalea, parestesia, capogiro		Alterazioni del gusto

Patologie dell'occhio		Sanguinamento intraoculare (congiuntivale, oculare, retinico)		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine	
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 linfocitica), stomatite
Patologie epatobiliari				Insufficienza epatica acuta, epatite, test di funzionalità epatica anormali
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Contusioni	Rash, prurito, sanguinamento cutaneo (porpora)		Dermatite bollosa (necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens Johnson, eritema multiforme), angioedema, sindrome da ipersensibilità indotta da farmaci, eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), esantema eritematoso o esfoliativo, orticaria, eczema, lichene planus.
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Sanguinamento muscoloscheletrico (emartrosi), artrite, artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie		Ematuria		Glomerulonefrite.
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	Anomalie dei test di funzionalità epatica, aumento della creatinina nel sangue.
-------------------	--	---	---

*Informazione relativa a clopidogrel con frequenza “non nota”.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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.

Gestione

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: B01AC-04.

Meccanismo di azione

Clopidogrel è un profarmaco, uno dei suoi metaboliti è un inibitore dell'aggregazione piastrinica. Clopidogrel deve essere metabolizzato dagli enzimi del CYP450 per produrre il metabolita attivo che inibisce l'aggregazione piastrinica.

Il metabolita attivo di clopidogrel inibisce selettivamente il legame dell'adenosina-difosfato (ADP) al suo recettore piastrinico P2Y₁₂, e di conseguenza inibisce l'attivazione del complesso glicoproteico GPIIb-IIIa mediata dall'ADP, e pertanto l'aggregazione piastrinica risulta inibita.

A causa del legame irreversibile, le piastrine esposte sono influenzate per il resto della loro vita (circa 7-10 giorni) ed il recupero della funzione piastrinica normale avviene con un andamento dipendente dal ricambio piastrinico. L'aggregazione piastrinica indotta da agonisti diversi dall'ADP è inibita dal blocco dell'amplificazione dell'attivazione piastrinica dovuta all'ADP rilasciato.

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

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 4 studi in doppio-cieco che hanno coinvolto più di 80.000 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 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 e PAD) il beneficio è apparso essere più consistente (raggiungendo la significatività statistica a $p = 0,003$) nei pazienti arruolati per PAD (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 si presentavano entro 24 ore dalla comparsa del più recente episodio di dolore toracico o sintomi coerenti con ischemia. I pazienti dovevano presentare o modificazioni ECG compatibili con nuova ischemia o aumento 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 il clopidogrel (dose di carico 300 mg seguita da 75 mg/die, N=6259) o con il placebo (N=6303), entrambi somministrati in associazione con l'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. L'eparina è stata somministrata in più del 90% dei pazienti e la relativa percentuale di sanguinamento tra il clopidogrel e il placebo non è stata significativamente influenzata dalla terapia concomitante con l'eparina.

Il numero di pazienti che ha sperimentato l'endpoint primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, o ictus) è stato di 582 (9,3%) nel gruppo trattato con il clopidogrel e di 719 (11,4%) nel gruppo trattato con il 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 PTCA con o senza stent e 10% quando sono stati sottoposti a 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 i 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 del clopidogrel nello studio CURE era associato con una diminuzione della necessità di un trattamento trombolitico (RRR = 43.3%; IC: da 24.3% a 57.5%) e inibitori di GPIIb/IIIa (RRR = 18.2%; IC: 6.5%, 28.3%).

Il numero di pazienti che ha sperimentato l'endpoint co-primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus o ischemia refrattaria) è stato di 1035 (16,5%) nel gruppo trattato con il clopidogrel e di 1187 (18,8%) nel gruppo trattato con il placebo, con una riduzione del rischio relativo del 14% (IC 95% da 6% a 21%, $p=0,0005$) per il gruppo trattato con il clopidogrel.

Questo beneficio è stato principalmente determinato da una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza dell'infarto miocardico [287 (4,6%) nel gruppo trattato con il clopidogrel e 363 (5,8%) nel gruppo trattato con il 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 2172 pazienti (17% della popolazione totale dello studio CURE) che erano stati sottoposti a posizionamento di stent (Stent-CURE), i dati hanno mostrato, comparando il clopidogrel al placebo, una significativa RRR del 26,2% a favore del 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 del 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 il 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 del 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 del clopidogrel sono state valutate in 2 studi, CLARITY e COMMIT, randomizzati, in doppio-cieco, controllati con placebo.

Lo studio CLARITY ha arruolato 3491 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 il clopidogrel (dose di carico di 300 mg, seguita da 75 mg/die, $n=1752$) oppure il placebo ($n=1739$), entrambi in associazione con l'ASA (dose di carico da 150 a 325 mg, seguita da 75 a 162 mg/die), un farmaco fibrinolitico e, quando necessario, l'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.

Il quindici per cento (15,0%) dei pazienti del gruppo trattato con il clopidogrel ed il 21,7% dei pazienti del gruppo placebo, hanno raggiunto l'endpoint primario, con una riduzione assoluta del 6,7% ed una riduzione del rischio del 36 % a favore del 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 dalla comparsa 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 il clopidogrel (75 mg/die, $n=22.961$) oppure il placebo ($n=22.891$), in associazione con l'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 che ricevevano fibrinolitici.

Il 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 nel programma ACTIVE, hanno incluso pazienti con fibrillazione atriale (FA) che hanno avuto 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 erano candidati per una terapia antagonista della vitamina K (AVK) (come il warfarin). Lo studio ACTIVE-A ha incluso pazienti che non potevano ricevere la terapia con AVK perché non erano in grado o disposti a ricevere il trattamento.

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

Lo studio ACTIVE-A ($N = 7554$) è stato 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 a 100 mg/giorno. I pazienti sono stati trattati per un massimo di 5 anni.

I pazienti randomizzati nel programma ACTIVE dovevano presentare FA documentata, ad esempio, eAF permanente o almeno 2 episodi di FA intermittente negli ultimi 6 mesi, e dovevano possedere almeno uno dei seguenti fattori di rischio: età ≥ 75 anni o da 55 anni a 74 anni e sia diabete mellito che richiede una terapia farmacologica, o un documentato precedente infarto miocardico o una malattia coronarica documentata; trattati per l'ipertensione sistemica, un precedente ictus, attacco ischemico transitorio (TIA), o embolo sistemico non-CNS, disfunzione ventricolare sinistra con frazione eiezione ventricolare sinistra $< 45\%$, o malattia vascolare periferica documentata. Il punteggio medio CHADS2 era 2.0 (range 0 -6).

I principali criteri di esclusione per i pazienti erano ulcera peptica documentata nei 6 mesi precedenti; precedente emorragia intracerebrale; significativa trombocitopenia (conta piastrinica $< 50 \times 10^9/l$); obbligo di clopidogrel o anticoagulanti orali (OAC); o intolleranza ad uno qualsiasi dei due composti.

Il settantatre per cento (73%) dei pazienti arruolati nello studio ACTIVE-A sono stati in grado di prendere AVK, a causa della valutazione del medico, l'incapacità di rispettare il monitoraggio INR, la predisposizione alla caduta o il trauma cranico, o il rischio specifico di sanguinamento; per il 26 % dei pazienti, la decisione del medico si basava sulla riluttanza del paziente a prendere AVK.

La popolazione dei pazienti includeva il 41.8% di donne. L'età media era di 71 anni, il 41.6% dei pazienti era di età ≥ 75 anni. Un totale di 23.0% dei pazienti ha ricevuto antiaritmici, il 52.1% beta-bloccanti, il 54.6% ACE-inibitori e il 25.4% statine.

Il numero di pazienti che hanno raggiunto l'endpoint primario (tempo al primo evento di ictus, infarto miocardico, embolia sistemica non-CNS o morte vascolare) è stato 832 (22.1%) nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA e di 924 (24.4%) nel gruppo placebo + ASA (riduzione del rischio relativo del 11.1%; 95% CI del 2.4% al 19.1%, $p = 0.013$), dovuto principalmente ad una forte riduzione dell'incidenza di ictus. Gli ictus si sono verificati in 296 (7.8%) pazienti trattati con clopidogrel + ASA e in 408 (10.8%) pazienti trattati con placebo + ASA (riduzione del rischio relativo, 28.4%; 95% CI, 16.8% al 38.3%, $p = 0,00001$).

Popolazione pediatrica

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

In uno studio randomizzato, in doppio cieco a gruppi paralleli (CLARINET), 906 pazienti pediatrici (neonati e lattanti) con cardiopatia congenita cianotica attenuata con shunt arterioso sistemico polmonare sono stati randomizzati per ricevere clopidogrel 0,2 mg/kg ($n = 467$) o placebo ($n = 439$) insieme a una terapia concomitante 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 a 23 mg/kg/die). Non c'è stata differenza significativa tra i gruppi di trattamento a riguardo dell'endpoint primario composto di morte, trombosi dello shunt o intervento cardiaco correlato prima dei 120 giorni di età a seguito di un evento considerato di natura trombotica (89 [19.1%] per il gruppo di trattamento con clopidogrel e 90 [20.5%] per il gruppo trattato con placebo) (vedere paragrafo 4.2). Il sanguinamento è stata la reazione avversa più frequentemente segnalata in entrambi i gruppi clopidogrel e placebo; tuttavia, non c'è stata una differenza significativa nel tasso di sanguinamento tra i due gruppi. Nel follow-up relativo alla sicurezza a lungo termine di questo studio, 26 pazienti con lo shunt ancora posizionato ad un anno di età hanno ricevuto clopidogrel fino a 18 mesi di età. Non sono stati notati nuovi problemi sulla sicurezza nel corso di questo lungo periodo di follow-up.

Gli studi CLARINET e PICOLO sono stati condotti utilizzando una soluzione costituita di clopidogrel. In uno studio di biodisponibilità relativa negli adulti, la soluzione costituita di clopidogrel ha evidenziato un grado di assorbimento paragonabile e una velocità di assorbimento del principale metabolita in circolo (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. Le concentrazioni plasmatiche massime medie di clopidogrel immodificato (circa 2,2-2,5 ng/ml dopo una singola dose orale di 75 mg) si verificano 45 minuti circa dopo la somministrazione. L'assorbimento è almeno del 50% sulla base dell'escrezione urinaria dei metaboliti di clopidogrel.

Distribuzione

In vitro, clopidogrel ed il suo principale metabolita 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 è ampiamente metabolizzato nel fegato. *In vitro* e *in vivo*, clopidogrel è metabolizzato secondo due vie metaboliche principali: una mediata dalle esterasi e che porta all'idrolisi nel suo derivato acido carbossilico inattivo (85% dei metaboliti circolanti), e una mediata da molteplici citocromi P450.

Clopidogrel è dapprima metabolizzato al metabolita intermedio 2-oxo-clopidogrel. La successiva trasformazione del metabolita intermedio 2-oxo-clopidogrel porta alla formazione del metabolita attivo, un derivato tiolico del clopidogrel. *In vitro* questa via metabolica è mediata da CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6. Il metabolita tiolico attivo che è stato isolato *in vitro*, si lega rapidamente ed irreversibilmente ai recettori piastrinici, con conseguente inibizione dell'aggregazione piastrinica.

Dopo somministrazione di una singola dose di carico da 300 mg di clopidogrel, la C_{max} del metabolita attivo è risultata due volte superiore a quella dopo somministrazione della dose di mantenimento di 75 mg per la durata di 4 giorni. La C_{max} si osserva circa 30-60 minuti dopo la somministrazione.

Eliminazione

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

Farmacogenetica

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

L'allele CYP2C19*1 è responsabile di un metabolismo pienamente funzionante mentre gli alleli CYP2C19*2 e CYP2C19*3 non sono funzionali. Gli alleli CYP2C19*2 e CYP2C19*3 costituiscono la maggioranza dell'85% degli alleli a ridotta funzionalità nei caucasici (85%) e negli asiatici (99%) metabolizzatori lenti. Altri alleli associati ad un'assenza o metabolismo ridotto sono meno frequenti e includono CYP2C19*4, *5, *6, *7 e *8. Le frequenze pubblicate per i genotipi metabolizzatori lenti del CYP2C19 sono approssimativamente il 2% per i Caucasici, il 4% per i Neri e il 14% per i Cinesi. Sono disponibili test per determinare il genotipo CYP2C19 di un paziente.

Uno studio cross-over in 40 soggetti sani, 10 ciascuno nei quattro gruppi metabolizzatori del CYP2C19 (ultrarapido, estensivo, intermedio e lento), hanno valutato le risposte farmacocinetiche e di antiaggregazione piastrinica con 300 mg seguito da 75 mg/die e 600 mg seguito da 150 mg/die, ciascuno per un totale di 5 giorni (stato stazionario). Non ci sono differenze sostanziali nell'esposizione al metabolita attivo e nell'inibizione dell'aggregazione piastrinica (IPA) tra metabolizzatori ultrarapidi, estensivi ed intermedi. Nei metabolizzatori lenti, l'esposizione al metabolita attivo è diminuita del 63-71 % rispetto ai metabolizzatori estensivi. Dopo il regime di dosaggio di 300 mg/75 mg, le risposte antiaggreganti sono diminuite nei metabolizzatori lenti con IPA media (5 µM ADP) del 24 % (24 ore) e del 37 % (giorno 5) rispetto all'IPA del 39 % (24 ore) e del 58 % (giorno 5) nei metabolizzatori estensivi e del 37 % (24 ore) e del 60 % (giorno 5) nei metabolizzatori intermedi. Quando i metabolizzatori lenti hanno ricevuto 600 mg/150 mg, l'esposizione al metabolita attivo era superiore rispetto all'esposizione riscontrata nel gruppo trattato con clopidogrel 300 mg/75 mg. Inoltre, l'IPA era del 32% (24 ore) e del 61 % (giorno 5), maggiore di quello osservato nei metabolizzatori lenti che avevano ricevuto i dosaggi di 300 mg/75 mg, ed era simile agli altri gruppi di metabolizzatori del CYP2C19 trattati con 300 mg / 75 mg. Un dosaggio appropriato per questa popolazione di pazienti non è stata stabilita negli studi clinici.

Coerentemente con i risultati di cui sopra, in una meta-analisi che include 6 studi di 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) era diminuita con differenze di IPA del 5,9 % e del 21,4 %, rispettivamente, rispetto ai metabolizzatori estensivi.

L'influenza del genotipo CYP2C19 sugli esiti clinici nei pazienti trattati con clopidogrel non è stata valutata in studi randomizzati, prospettici, controllati. Tuttavia esiste una serie di analisi retrospettive per valutare

questo effetto nei pazienti trattati con clopidogrel per i quali esistono risultati della genotipizzazione: CURE (n = 2721), CHARISMA (n = 2428), CLARITY - TIMI 28 (n = 227), TRITON - TIMI 38 (n = 1477), e ACTIVE -A (n = 601) , nonché una serie di studi di coorte pubblicati .

Nello studio TRITON-TIMI 38 e 3 studi di coorte (Collet, Sibbing, Giusti) il gruppo combinato di pazienti con stato di metabolizzatore sia intermedio che lento ha avuto un alto tasso di eventi cardiovascolari (morte, infarto miocardico e ictus) o trombosi da stent rispetto a metabolizzatori estensivi.

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

Negli studi CURE, CLARITY, ACTIVE-A e in uno degli studi di coorte (Trenk), non è stato osservato alcun aumento del tasso di eventi in base allo stato del metabolizzatore .

Nessuna di queste analisi è stata 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 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 epatica, l'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da ADP era simile a quella osservata in soggetti sani. Il prolungamento del tempo medio di sanguinamento era simile fra i due gruppi.

Razza

La prevalenza degli alleli del CYP2C19 che danno luogo a un metabolismo di CYP2C19 intermedio e lento differisce a seconda della 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 di esito clinico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso di studi non-clinici condotti nel ratto e nel babuino, l'alterazione 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. 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 babuino 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:

Olio di ricino idrogenato
Amido pregelatinizzato (di mais)
Cellulosa microcristallina
Mannitolo (E421)
Polisorbato 80 (E433)
Povidone
Crosopovidone

Rivestimento:

Lattosio monoidrato
Ipromellosa (E464)
Titanio diossido (E 171)
Triacetina (E1 518)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

Blister formato a freddo: 3 anni
Flaconi in HDPE: 3 anni
Blister in PVC: 2 anni

Flaconi in HDPE: usare entro 50 giorni dall'apertura.

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.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in HDPE con tappo in polipropene bianco opaco.
Confezioni da: 50, 60, 84, 90, 100 e 500 compresse.

Blister in PVC (confezione commercializzabile) formato da un foglio di alluminio temperato rivestito da lacca per saldatura su di un lato e PVC trasparente sull'altro lato.

Confezioni da: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 e 112 compresse, o in blister perforato a dose unica nelle confezioni da 30 x 1 o 50 x 1, o in confezione calendario da 28 compresse.

Blister saldato a freddo (confezione commercializzabile) formato da foglio di alluminio (foglio di alluminio laminato a poliammide orientata su di un lato e laminato a PVC sull'altro lato, es. OPA/Al/PVC) e foglio di alluminio temperato a caldo sull'altro lato.

Confezioni da: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 e 112 compresse, o in blister perforato a dose unica nelle confezioni da 30 x 1 o 50 x 1, o in confezione calendario da 28 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano
Italia

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

«75 mg compresse rivestite con film» 50 compresse in flacone HDPE

- A.I.C. n. 040669018

«75 mg compresse rivestite con film» 60 compresse in flacone HDPE

- A.I.C. n. 040669020

«75 mg compresse rivestite con film» 84 compresse in flacone HDPE

- A.I.C. n. 040669032

«75 mg compresse rivestite con film» 90 compresse in flacone HDPE

- A.I.C. n. 040669044

«75 mg compresse rivestite con film» 100 compresse in flacone

HDPE - A.I.C. n. 040669057

«75 mg compresse rivestite con film» 500 compresse in flacone

HDPE - A.I.C. n. 040669069

«75 mg compresse rivestite con film» 7 compresse in blister

PVC/AL - A.I.C. n. 040669071

«75 mg compresse rivestite con film» 10 compresse in blister

PVC/AL - A.I.C. n. 040669083

«75 mg compresse rivestite con film» 14 compresse in blister

PVC/AL - A.I.C. n. 040669095

«75 mg compresse rivestite con film» 20 compresse in blister

PVC/AL - A.I.C. n. 040669107

«75 mg compresse rivestite con film» 28 compresse in blister

PVC/AL - A.I.C. n. 040669119

«75 mg compresse rivestite con film» 30 compresse in blister

PVC/AL - A.I.C. n. 040669121

«75 mg compresse rivestite con film» 56 compresse in blister

PVC/AL - A.I.C. n. 040669133
«75 mg compresse rivestite con film» 7 compresse in blister
OPA/AL/PVC/AL - A.I.C. n. 040669145
«75 mg compresse rivestite con film» 10 compresse in blister
OPA/AL/PVC/AL - A.I.C. n. 040669158
«75 mg compresse rivestite con film» 14 compresse in blister
OPA/AL/PVC/AL - A.I.C. n. 040669160
«75 mg compresse rivestite con film» 20 compresse in blister
OPA/AL/PVC/AL - A.I.C. n. 040669172
«75 mg compresse rivestite con film» 28 compresse in blister
OPA/AL/PVC/AL - A.I.C. n. 040669184
«75 mg compresse rivestite con film» 30 compresse in blister
OPA/AL/PVC/AL - A.I.C. n. 040669196
«75 mg compresse rivestite con film» 56 compresse in blister
OPA/AL/PVC/AL - A.I.C. n. 040669208
«75 mg compresse rivestite con film» 50 compresse in blister
PVC/AL - A.I.C. n. 040669210
«75 mg compresse rivestite con film» 84 compresse in blister
PVC/AL - A.I.C. n. 040669222
«75 mg compresse rivestite con film» 98 compresse in blister
PVC/AL - A.I.C. n. 040669234
«75 mg compresse rivestite con film» 112 compresse in blister
PVC/AL - A.I.C. n. 040669246
«75 mg compresse rivestite con film» 50 compresse in blister
OPA/AL/PVC/AL - A.I.C. n. 040669259
«75 mg compresse rivestite con film» 84 compresse in blister
OPA/AL/PVC/AL - A.I.C. n. 040669261
«75 mg compresse rivestite con film» 98 compresse in blister
OPA/AL/PVC/AL - A.I.C. n. 040669273
«75 mg compresse rivestite con film» 112 compresse in blister
OPA/AL/PVC/AL - A.I.C. n. 040669285

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

7 Dicembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO