

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopidogrel Dr. Reddy's 75 mg compresse rivestite con film.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa rivestita con film contiene 175 mg di lattosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rosa, rotonde, biconvesse, rivestite con film, con inciso "C" su di un lato e "75" sull'altro lato.

### 4 INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Prevenzione di eventi di origine aterotrombotica

Clopidogrel è indicato nei:

- 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 periferica documentata.
- Pazienti adulti affetti da sindrome coronaria 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).
  - infarto acuto del miocardio 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 persone anziane

Clopidogrel deve essere somministrato in dose singola giornaliera 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). Poiché 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 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: 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 continuare 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'assunzione programmata: il paziente deve assumere immediatamente la

dose e prendere la dose successiva all'orario abituale.

- se sono trascorse più di 12 ore: il paziente deve prendere la dose successiva all'orario abituale e non deve prendere una dose doppia.

- Pazienti pediatrici

Clopidogrel non deve essere usato nei bambini per questioni di efficacia. (vedere paragrafo 5.1)

- Compromissione renale

L'esperienza terapeutica nei pazienti con compromissione renale è limitata (vedere paragrafo 4.4).

- Compromissione epatica

L'esperienza terapeutica nei pazienti con compromissione epatica moderata, che possono presentare una diatesi emorragica, è limitata (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Uso orale

La compressa può essere presa a stomaco pieno o vuoto.

### **4.3. Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 2 o al paragrafo 6.1.
- Grave compromissione epatica
- Sanguinamento patologico attivo, come ulcera peptica o 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 prontamente in considerazione ogni qualvolta si presentino sintomi clinici che suggeriscono sanguinamento durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8). Come per altri farmaci antiaggreganti piastrinici, il clopidogrel deve essere usato con cautela nei pazienti che possono essere a rischio di aumentato sanguinamento in seguito a trauma, chirurgia o altre condizioni patologiche e nei pazienti in trattamento con ASA, eparina, inibitori della glicoproteina IIb/IIIa o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) compresi gli inibitori della Cox-2 o gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o altri medicinali associati a rischio di sanguinamento come la pentossifillina (vedere paragrafo 4.5). I pazienti devono essere accuratamente seguiti per individuare ogni segno di sanguinamento, compreso il sanguinamento occulto, in particolare durante le prime settimane di trattamento e/o dopo procedure cardiache invasive o interventi chirurgici. La somministrazione contemporanea di clopidogrel ed 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 non sia temporaneamente necessaria, 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 il clopidogrel. Il clopidogrel prolunga il tempo di sanguinamento e deve essere usato con cautela in pazienti che presentino lesioni a tendenza emorragica (particolarmente gastrointestinali e intraoculari).

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

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

Molto raramente, in seguito all'uso del 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 plasmateresi.

#### *Emofilia acquisita*

L'emofilia acquisita è stata riportata dopo l'uso di clopidogrel. L'emofilia acquisita dovrebbe essere considerata nei casi isolati di confermato prolungamento con o senza sanguinamento del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT). I pazienti con diagnosi confermata di emofilia acquisita devono essere gestiti e trattati da specialisti, e il clopidogrel deve essere sospeso.

#### *Ictus ischemico recente*

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

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

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

Poiché il clopidogrel è metabolizzato nel suo metabolita attivo in parte dal CYP2C19, ci si deve aspettare che l'uso di medicinali che inibiscono l'attività di questo enzima comporti una riduzione dei livelli plasmatici del metabolita attivo del clopidogrel. La rilevanza clinica di questa interazione non è certa. Per precauzione, l'uso concomitante di inibitori forti o moderati del CYP2C19 deve essere scoraggiato (vedere paragrafo 4.5 per una lista di inibitori del CYP2C19, vedere anche paragrafo 5.2).

#### *Substrati del CYP2C8*

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

### *Reazioni crociate tra le tienopiridine*

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

### *Compromissione renale*

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

### *Compromissione epatica*

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

### *Eccipienti*

Clopidogrel Dr. Reddy's contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, con carenza di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

## **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### *Medicinali associati a rischio di sanguinamento:*

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

*Anticoagulanti orali:* la somministrazione contemporanea di clopidogrel ed 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 abbia modificato la farmacocinetica di S-warfarin o l'International Normalised Ratio (INR) nei pazienti in trattamento a lungo termine con warfarin, la co-somministrazione di clopidogrel e warfarin aumenta il rischio di sanguinamento a causa degli effetti indipendenti sull'emostasi.

*Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa:* il clopidogrel deve essere usato con cautela nei pazienti che ricevono in concomitanza inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (vedere paragrafo 4.4).

*Acido acetilsalicilico (ASA):* L'ASA non modifica l'inibizione, mediata dal clopidogrel, dell'aggregazione piastrinica ADP-indotta; il clopidogrel però potenzia l'effetto di ASA sull'aggregazione piastrinica indotta dal collagene.

Tuttavia, la somministrazione concomitante di 500 mg di ASA due volte al giorno per un giorno, non ha prolungato in modo significativo il tempo di sanguinamento indotto dall'assunzione del clopidogrel. Tra il clopidogrel e l'acido acetilsalicilico è possibile un'interazione farmacodinamica, con un aumento del rischio di sanguinamento. Pertanto l'uso concomitante deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia, il clopidogrel e l'ASA sono stati somministrati insieme per periodi fino a un anno (vedere paragrafo 5.1).

*Eparina:* in uno [studio](#) clinico condotto su soggetti sani, in seguito a somministrazione di clopidogrel non si è resa necessaria nessuna modifica della dose di eparina né è stato alterato l'effetto dell'eparina sulla coagulazione. La somministrazione contemporanea di eparina non ha avuto alcun effetto sull'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta dal clopidogrel. Tra il clopidogrel e l'eparina è possibile un'interazione farmacodinamica, con un aumento del rischio di sanguinamento. Pertanto l'uso concomitante deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 4.4).

*Trombolitici:* la sicurezza della somministrazione concomitante di clopidogrel, farmaci trombolitici fibrinolitici o non-fibrinolitici 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 ad ASA (vedere paragrafo 4.8).

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

*SSRI:* poiché 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 il clopidogrel è metabolizzato nel suo metabolita attivo in parte dal CYP2C19, ci si aspetta che l'uso di medicinali che inibiscono l'attività di questo enzima comporti una riduzione dei livelli plasmatici del metabolita attivo del clopidogrel. La rilevanza clinica di questa interazione non è certa. Per precauzione l'uso concomitante di inibitori forti o moderati del CYP2C19 deve essere scoraggiato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

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

### *Inibitori di Pompa Protonica(IPP):*

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

Dati contraddittori sulle implicazioni cliniche di questa interazione farmacocinetica

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

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

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

Non c'è dimostrazione che altri medicinali che riducono l'acidità gastrica quali gli antiH<sub>2</sub> o gli antiacidi interferiscano con l'attività antiaggregante piastrinica di clopidogrel.

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

La farmacocinetica della digossina e della teofillina non è stata modificata dalla somministrazione contemporanea del clopidogrel. Gli antiacidi non hanno alterato l'assorbimento del clopidogrel.

I dati dello studio CAPRIE indicano che la fenitoina e la tolbutamide che sono metabolizzati dal CYP2C9 possono essere somministrati contemporaneamente al clopidogrel in termini di sicurezza.

*Medicinali substrati del CYP2C8:* Clopidogrel ha dimostrato di aumentare l'esposizione alla repaglinide nei volontari sani. Studi in vitro hanno mostrato che l'aumento dell'esposizione a repaglinide è dovuto all'inibizione del CYP2C8 da parte del metabolita glucoronide 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 del medicinale, non sono stati condotti studi di interazione con il clopidogrel e alcuni medicinali comunemente somministrati ai pazienti affetti da patologia aterotrombotica. Tuttavia, i pazienti inclusi negli studi clinici con il clopidogrel hanno ricevuto contemporaneamente vari medicinali inclusi diuretici, beta bloccanti, ACE inibitori, calcio antagonisti, ipocolesterolemizzanti, vasodilatatori coronarici, antidiabetici (inclusa insulina), antiepilettici, 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 durante la gravidanza, come misura precauzionale è preferibile non usare il 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 il clopidogrel sia escreto nel latte umano. Studi su animali hanno dimostrato che il clopidogrel viene escreto nel latte. Come misura precauzionale l'allattamento al seno non deve essere continuato durante il trattamento con Clopidogrel Dr. Reddy's.

##### *Fertilità*

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

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

Il clopidogrel ha un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

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

La sicurezza del clopidogrel è stata valutata in più di 44.000 pazienti che hanno partecipato a studi clinici, inclusi 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, 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 riportata più comunemente sia negli studi clinici sia nell'esperienza post-marketing, dove è stato riportato principalmente durante il primo mese di trattamento.

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

Nello studio CURE, non si è verificato eccesso di sanguinamenti maggiori con clopidogrel più ASA nei 7 giorni successivi ad intervento di bypass coronarico nei pazienti che hanno interrotto la terapia per più di 5 giorni prima dell'intervento. Nei pazienti invece che sono rimasti in terapia nei 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).

#### *Tabella delle reazioni avverse*

Le reazioni avverse, sia quelle comparse durante gli studi clinici, sia quelle riportate spontaneamente sono presentate nella tabella che segue. La loro frequenza è definita utilizzando le seguenti convenzioni: comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), 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.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro, non nota*</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, inclusa neutropenia grave	Porpora trombotica trombocitopenica (PTT) (vedere paragrafo 4.4), anemia aplastica, pancitopenia, agranulocitosi, trombocitopenia grave, emofilia acquisita A, granulocitopenia, anemia
Disturbi del sistema immunitario				Malattia da siero, reazioni anafilattoidi, reazione crociata di ipersensibilità tra le tienopiridine (come ticlopidina, prasugrel) (vedere paragrafo 4.4)*
Disturbi psichiatrici				Allucinazioni, confusione
Patologie del sistema nervoso		Sanguinamento intracranico (alcuni casi sono stati riportati con esito fatale), cefalea, parestesia, capogiri		Alterazioni del gusto
Patologie dell'occhio		Sanguinamento oculare (congiuntivale, oculare, retinale)		

Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini	
Patologie vascolari	Ematoma			Emorragia grave, emorragia delle ferite chirurgiche, 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, ulcera duodenale, gastrite, vomito, nausea, stipsi, flatulenza	Emorragia e retroperitoneale	Emorragia gastrointestinale e retroperitoneale con esito fatale, pancreatite, colite (inclusa colite ulcerativa o linfocitaria), stomatite
Patologie epatobiliari				Insufficienza epatica acuta, epatite, test anormali della funzione epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Ecchimosi	Eruzione cutanea, prurito, sanguinamento cutaneo (porpora)		Dermatite bollosa (necrolisi epidermica tossica, Sindrome di Stevens Johnson, eritema multiforme, pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG), angioedema, sindrome di ipersensibilità indotta da farmaci, eruzione cutanea da

				farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), eruzione eritematosa o esfoliativa, orticaria, eczema, lichene planus
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia	
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e del tessuto osseo				Sanguinamento muscoloscheletrico (emartrosi), artrite, artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie		Ematuria		Glomerulonefrite, aumento della creatinina nel sangue
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sanguinamento in sede di puntura			Febbre
Esami diagnostici		Prolungamento del tempo di sanguinamento, diminuzione della conta dei neutrofili e delle piastrine		

\* 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

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 del clopidogrel. Quando fosse richiesta una rapida correzione del prolungamento del tempo di sanguinamento, una trasfusione di piastrine può invertire gli effetti del clopidogrel.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina, Codice ATC: B01AC04.

Meccanismo d'azione

Il clopidogrel è un profarmaco, uno dei suoi metaboliti è un inibitore dell'aggregazione piastrinica. Il 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 P2Y<sub>12</sub>, e di conseguenza inibisce l'attivazione del complesso della glicoproteina GPIIb-IIIa mediata dall'ADP, 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) e il recupero della funzione piastrinica normale avviene ad una velocità proporzionale al ricambio piastrinico. L'aggregazione piastrinica indotta da altri agonisti rispetto all'ADP è inibita anche bloccando l'amplificazione dell'attivazione piastrinica esercitata dal rilascio di ADP.

Poiché il metabolita attivo è prodotto da enzimi del CYP450, alcuni dei quali sono polimorfi o soggetti ad inibizione da parte di altri medicinali, non tutti i pazienti manifesteranno un'inibizione piastrinica adeguata.

Proprietà farmacodinamiche

Dosi ripetute di 75 mg al giorno hanno prodotto una notevole inibizione dell'aggregazione piastrinica ADP-indotta già dal primo giorno; l'inibizione è aumentata progressivamente fino a stabilizzarsi tra il terzo ed il settimo giorno. Allo stato stazionario 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 e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia del clopidogrel sono state valutate in 5 studi in doppio-cieco che hanno coinvolto più di 88.000 pazienti: lo studio CAPRIE, di confronto tra il clopidogrel e l'ASA, e gli studi CURE, CLARITY, COMMIT e ACTIVE-A di confronto tra il clopidogrel e il placebo, entrambi somministrati in associazione con l'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), ictus ischemico recente (tra 7 giorni e 6 mesi), o arteriopatia periferica comprovata (PAD). I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con il clopidogrel 75 mg/die oppure con l'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 l'ASA per i primissimi giorni seguenti l'infarto miocardico acuto.

Il clopidogrel ha ridotto significativamente l'incidenza di nuovi eventi ischemici (endpoint combinato di infarto miocardico, ictus ischemico e morte vascolare) rispetto all'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 1000 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 il clopidogrel (5,8%) e l'ASA (6,0%).

Nell'analisi dei sottogruppi eseguita per patologia qualificante (infarto miocardico, ictus ischemico ed arteriopatia periferica) il beneficio è apparso essere più consistente (raggiungendo la significatività statistica a p = 0,003) nei pazienti arruolati per arteriopatia periferica (specialmente per quelli con anamnesi di infarto miocardico) (RRR = 23,7%; IC: da 8,9 a 36,2) e meno consistente (non significativamente diverso da ASA) nei pazienti con ictus (RRR = 7,3%; IC: da - 5,7 a 18,7 [p=0,258]). Nei pazienti arruolati nello studio sulla sola base di un recente infarto miocardico, il clopidogrel è stato numericamente inferiore, ma non statisticamente diverso dall'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 del 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 ad angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA) con o senza stent e 10% quando sono stati sottoposti ad 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 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 nel CURE era associato con una diminuzione della necessità di un trattamento trombolitico (RRR = 43,3%; IC: da 24,3% a 57,5%) e inibitori di GPIIb/IIIa (RRR = 18,2%; IC: 6,5%, 28,3%).

Il numero di pazienti che ha 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  $\geq 65$  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  $\geq 60$  anni (26%  $\geq 70$  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 facenti parte del programma ACTIVE, hanno incluso pazienti affetti da fibrillazione atriale (FA) che possedevano almeno un fattore di rischio per eventi vascolari. Sulla base dei criteri di arruolamento, i medici hanno incluso i pazienti nello studio ACTIVE-W se questi ultimi risultavano eleggibili al trattamento con antagonisti della vitamina K (AVK) (come warfarin). Lo studio ACTIVE-A ha incluso pazienti che non potevano ricevere il trattamento con AVK perché non erano in grado o non erano propensi a sottoporsi al trattamento. Lo studio ACTIVE-W ha dimostrato che il trattamento anticoagulante con gli antagonisti della vitamina K era più efficace rispetto al trattamento con clopidogrel e ASA.

Lo studio ACTIVE-A (n=7.544) è uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha confrontato clopidogrel 75 mg/die + ASA (N=3.772) con placebo +ASA (N= 3.782). La dose raccomandata di ASA era compresa tra 75 e 100 mg/die. I pazienti sono stati trattati fino a un massimo di 5 anni.

I pazienti randomizzati nel programma ACTIVE dovevano presentare FA documentata, ad es. FA permanente o almeno 2 episodi di FA intermittente che si erano verificati negli ultimi 6 mesi e dovevano possedere almeno uno dei seguenti fattori di rischio:

- età  $\geq 75$  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 arteriopatia obliterante periferica.

Il punteggio CHADS<sub>2</sub> 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<sup>9</sup>/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 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  $\geq$  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% 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 2,4 %-19,1%;  $p=0,013$ ), dovuto principalmente alla forte riduzione dell'incidenza di ictus. L'ictus si è presentato in 296 pazienti (7,8%) trattati con clopidogrel + ASA e in 408 pazienti (10,8%) trattati con placebo + ASA (riduzione del rischio relativo del 28,4%; 95% CI, 16,8%-38,3%;  $p= 0,00001$ ).

### *Popolazione pediatrica*

In uno studio di dosaggi incrementali su 86 neonati o lattanti fino a 24 mesi di età a rischio di trombosi (PICOLO), il clopidogrel è stato valutato a dosi consecutive di 0,01, 0,1 e 0,2 mg / kg nei neonati e nei lattanti e di 0,15 mg / kg solo nei neonati. La dose di 0,2 mg / kg ha ottenuto l'inibizione percentuale media del 49,3% (aggregazione piastrinica indotta da 5 $\mu$ 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 in atto 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, il clopidogrel viene rapidamente assorbito. Le concentrazioni plasmatiche massime medie del clopidogrel immodificato (approssimativamente 2,2 - 2,5 ng/ml dopo una dose orale singola di 75 mg) sono state raggiunte circa 45 minuti dopo la somministrazione. L'assorbimento è almeno del 50% sulla base dell'escrezione urinaria dei metaboliti del clopidogrel.

### *Distribuzione*

*In vitro*, il 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*

Il clopidogrel è metabolizzato principalmente dal fegato. *In vitro* e *in vivo*, il clopidogrel viene metabolizzato in base a due vie metaboliche principali: quella mediata dalle esterasi che porta all'idrolisi nel suo derivato inattivo acido carbossilico (85% dei metaboliti circolanti), e quella mediata da molteplici citocromi P450. Il clopidogrel è metabolizzato prima in un

metabolita intermedio, 2-oxo-clopidogrel. La successiva metabolizzazione del metabolita intermedio 2-oxo-clopidogrel comporta la formazione del metabolita attivo, un tiolo-derivato del clopidogrel. Il metabolita attivo si forma principalmente per azione del CYP2C19 con il contributo di diversi altri enzimi CYP, tra cui CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4.. Il tiolo-metabolita 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<sub>max</sub> del metabolita attivo è risultata due volte superiore a quella dopo somministrazione della dose di mantenimento di 75 mg per la durata di quattro giorni. La C<sub>max</sub> si osserva approssimativamente tra 30 e 60 minuti dalla somministrazione.

### *Eliminazione*

Nell'uomo dopo una dose orale di clopidogrel marcato con C<sup>14</sup>, circa il 50% viene escreto nelle urine e circa il 46% nelle feci entro un intervallo di 120 ore dalla somministrazione. Dopo una singola dose orale di 75 mg, il clopidogrel ha un'emivita di 6 ore circa. 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 e gli effetti antiplastrinici del metabolita attivo del clopidogrel, come misurato da test *ex-vivo* di aggregazione piastrinica, variano in base al genotipo CYP2C19. L'allele CYP2C19\*1 corrisponde al metabolismo completamente funzionale, mentre gli alleli CYP2C19\*2 e CYP2C19\*3 non sono funzionanti. Gli alleli CYP2C19\*2 e CYP2C19\*3 costituiscono la maggior parte degli alleli a ridotta funzionalità nei metabolizzatori lenti caucasici (85%) e negli asiatici (99%). Altri alleli associati ad un metabolismo assente o ridotto sono meno frequenti e includono CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7, e \*8. Un paziente metabolizzatore lento avrà due alleli non funzionanti come riportato sopra. Le frequenze pubblicate per i genotipi del CYP2C19 appartenenti a metabolizzatori lenti sono approssimativamente del 2% per i caucasici, 4% per i neri e 14% per i cinesi. Sono disponibili dei test per identificare il genotipo CYP2C19 di un paziente. Uno studio cross-over su 40 soggetti sani, 10 soggetti per ciascuno dei 4 gruppi metabolizzatori del CYP2C19 (ultrarapido, rapido, intermedio e lento), ha valutato la risposta farmacocinetica e antiplastrinica utilizzando clopidogrel 300 mg seguito da 75 mg/die e 600 mg seguito da 150mg/die per una durata di 5 giorni (stato stazionario) per ciascun gruppo. Non sono state rilevate differenze sostanziali nell'esposizione al metabolita attivo e nell'inibizione media dell'aggregazione piastrinica (IPA) tra i soggetti metabolizzatori ultrarapidi, rapidi ed intermedi. Nei soggetti metabolizzatori lenti, l'esposizione al metabolita attivo è diminuita del 63-71% rispetto ai metabolizzatori rapidi. La risposta antiplastrinica in seguito a un regime posologico di 300 mg/75 mg di clopidogrel, era diminuita nei soggetti metabolizzatori lenti con IPA media (5 µM ADP) del 24% (24 ore) e del 37%

(giorno 5) rispetto all'IPA riscontrata nei metabolizzatori rapidi del 39% (24 ore) e del 58% (giorno 5) e a quella osservata nei metabolizzatori intermedi del 37% (24 ore) e del 60% (giorno 5).

Quando i metabolizzatori lenti hanno ricevuto un regime posologico di 600 mg/150mg, l'esposizione al metabolita attivo è stata superiore rispetto all'esposizione riscontrata nel gruppo trattato con clopidogrel 300 mg/75mg. Inoltre, l'IPA è stata del 32% (24 ore) e del 61% (giorno 5), un valore superiore a quello osservato nel gruppo di metabolizzatori lenti trattati con un regime posologico di 300mg/75 mg ed è stata simile a quella degli altri gruppi di metabolizzatori del CYP2C19 trattati con un regime posologico di 300mg/75mg. I risultati provenienti dagli studi clinici non hanno stabilito un dosaggio appropriato per questa popolazione di pazienti.

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

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

In TRITON TIMI 38 ed in 3 studi di coorte (Collet, Sibbing, Giusti), il gruppo combinato di pazienti metabolizzatori sia intermedi che lenti ha riportato un'incidenza maggiore di eventi cardiovascolari (morte, infarto miocardico ed ictus) o trombosi da stent rispetto ai metabolizzatori rapidi.

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

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

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

### Popolazioni speciali

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

### *Compromissione renale*

Dopo dosi ripetute di 75 mg/die di clopidogrel in soggetti con disfunzione

renale grave (clearance della creatinina da 5 a 15 ml/min), l'inibizione della aggregazione piastrinica indotta da ADP era più bassa (25%) rispetto a quella osservata nei soggetti sani, tuttavia, il prolungamento del tempo di sanguinamento era comparabile a quello osservato nei 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 compromissione epatica grave, l'inibizione della aggregazione piastrinica indotta da ADP è stata simile a quella osservata nei soggetti sani. Il prolungamento medio del tempo di sanguinamento era simile nei due gruppi.

#### *Razza*

La prevalenza degli alleli CYP2C19 che determinano il metabolismo CYP2C19 intermedio e lento varia in base alla razza/etnia (vedi Farmacogenetica). Dalla letteratura sono disponibili dati limitati nelle popolazioni asiatiche per valutare le implicazioni cliniche di genotipizzazione del CYP sugli eventi scaturiti dagli studi clinici.

### **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 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).

Il clopidogrel saggiato in una serie di studi di genotossicità *in vitro* e *in vivo*, non ha mostrato alcuna attività genotossica.

Il 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 il 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:

Mannitolo (E421),  
Lattosio anidro,  
Cellulosa microcristallina,  
Butil-idrossi-anisolo (E320),  
Silice colloidale anidra,  
Croscarmellosa sodica,  
Sodio stearilfumarato

Rivestimento:

Polivinil alcol,  
Talco,  
Titanio diossido (E171),  
Lecitina di soia,  
Ferro ossido rosso (E172).

### **6.2. Incompatibilità**

Non applicabile.

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni.

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

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

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

14, 28, 30 and 100 compresse rivestite con film confezionate in blister oPA-Alluminio-PVC/Alluminio.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna in particolare.

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

Dr. Reddy's S.r.l., via F. Wittgens, 3 - 20123 Milano, Italia

## **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

75 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister Opa-Al-Pvc/Al  
AIC: 039479011

75 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister Opa-Al-Pvc/Al  
AIC: 039479023

75 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister Opa-Al-Pvc/Al  
AIC: 039479035

75 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister Opa-Al-Pvc/Al  
AIC: 039479047

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

29/03/2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco