

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopigamma 75mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 75mg di clopidogrel.

Eccipienti: ogni compressa contiene 5,0 mg olio di ricino idrogenato, 177,36 mg di lattosio e 1,2 mg di butilidrossianisolo.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Le compresse rivestite con film di Clopigamma sono rotonde e di colore rossastro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Il clopidogrel è indicato negli adulti per la prevenzione degli eventi aterotrombotici in:

- Pazienti che soffrono di 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.

Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.1.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

- Adulti ed anziani  
Il clopidogrel deve essere somministrato come dose singola giornaliera di 75 mg durante o lontano dai pasti.
- Farmacogenetica  
Uno stato di scarsa metabolizzazione del CYP2C19 è associato ad una diminuzione della risposta al clopidogrel. Deve essere ancora determinato lo schema posologico ottimale per i metabolizzatori lenti (vedere paragrafo 5.2).
- Pazienti pediatrici  
La sicurezza e l'efficacia del clopidogrel nei bambini e negli adolescenti non sono state ancora stabilite.
- Compromissione renale  
L'esperienza terapeutica in pazienti con compromissione renale è limitata (vedere paragrafo 4.4).
- Compromissione epatica  
L'esperienza terapeutica in pazienti con moderata disfunzione epatica che possono presentare una diatesi emorragica è limitata (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Grave compromissione epatica
- Sanguinamento patologico in atto come ulcera peptica o emorragia intracranica

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

A causa del rischio di sanguinamento e di effetti indesiderati di tipo ematologico, ogni volta si presentino sintomi clinici che suggeriscano sanguinamento durante il corso del trattamento devono essere immediatamente prese in considerazione la determinazione emocromocitometrica e/o altri esami appropriati (vedere paragrafo 4.8). Come con altri farmaci antiaggreganti piastrinici, il

clopidogrel deve essere utilizzato con cautela in pazienti che possono essere a rischio di un aumentato sanguinamento in seguito a trauma, intervento chirurgico o altre condizioni patologiche e in pazienti sottoposti a trattamento con ASA, eparina, inibitori della glicoproteina IIb/IIIa o farmaci antinfiammatori non steroidei compresi gli inibitori del COX-2. I pazienti devono essere accuratamente seguiti per individuare ogni segno di sanguinamento incluso il sanguinamento occulto, specialmente durante le prime settimane di trattamento e/o dopo una procedura cardiaca invasiva o un intervento chirurgico. La somministrazione concomitante di clopidogrel e anticoagulanti orali non è raccomandata poiché può aumentare l'intensità del sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

Se un paziente deve sottoporsi ad un intervento chirurgico elettivo per il quale un'attività antiaggregante piastrinica non è al momento desiderabile, il clopidogrel deve essere interrotto 7 giorni prima dell'intervento. I pazienti devono informare il medico ed il dentista dell'assunzione del clopidogrel prima di ogni intervento programmato e prima di assumere ogni nuovo medicinale. Il clopidogrel prolunga il tempo di sanguinamento e deve essere utilizzato con cautela in pazienti che hanno lesioni a tendenza emorragica (in particolare gastrointestinali e intraoculari).

I pazienti devono essere informati che potrebbero avere dei sanguinamenti più prolungati del solito assumendo il clopidogrel (da solo o in combinazione con ASA) e che devono riportare al proprio medico ogni sanguinamento anomalo (localizzazione o durata).

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

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

#### Farmacogenetica

Sulla base dei dati di letteratura, i pazienti con una funzionalità del CYP2C19 geneticamente ridotta hanno una più bassa esposizione sistemica al metabolita attivo del clopidogrel e una diminuita risposta antiplastrinica, e generalmente sono esposti a più alte percentuali di eventi cardiovascolari in seguito ad infarto del miocardio rispetto ai pazienti con una normale funzionalità del CYP2C19 (vedere paragrafo 5.2).

Poiché il clopidogrel viene metabolizzato al suo metabolita attivo parzialmente dal CYP2C19, l'uso di farmaci che inibiscono l'attività di questo enzima potrebbe portare alla riduzione dei livelli del metabolita attivo del clopidogrel e in una riduzione della efficacia clinica. L'uso concomitante di farmaci che inibiscono il CYP2C19 deve essere sconsigliato (vedere paragrafo 4.5 per un elenco di inibitori del CYP2C19, vedere anche paragrafo 5.2).

Sebbene l'evidenza dell'inibizione del CYP2C19 vari all'interno della classe degli inibitori della pompa protonica, studi clinici suggeriscono una interazione tra il clopidogrel e tutti i possibili membri di questa classe.

Quindi, l'uso concomitante degli inibitori della pompa protonica deve essere evitato a meno che non sia assolutamente necessario.

Non c'è alcuna evidenza che altri farmaci che riducono l'acidità dello stomaco come gli H2 bloccanti o gli antiacidi interferiscano con l'attività antiplastrinica del clopidogrel.

In pazienti con compromissione renale l'esperienza terapeutica con il clopidogrel è limitata. Quindi il clopidogrel deve essere utilizzato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

L'esperienza in pazienti con patologie epatiche moderate che possono presentare una diatesi emorragica è limitata. Il clopidogrel deve quindi essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Questo medicinale 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 il medicinale.

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

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

*Anticoagulanti orali:* la somministrazione concomitante di clopidogrel e anticoagulanti orali non è raccomandata poiché può aumentare l'intensità del sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

*Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa:* il clopidogrel deve essere utilizzato con cautela in pazienti che possono essere a rischio di un aumentato sanguinamento in seguito a trauma, intervento o altre condizioni patologiche, che ricevono in concomitanza Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (vedere paragrafo 4.4).

*Acido acetilsalicilico (ASA):* l'ASA non modifica l'inibizione dell'aggregazione piastrinica ADP-indotta mediata dal clopidogrel; il clopidogrel però potenzia l'effetto di ASA sull'aggregazione piastrinica collagene-indotta. 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 dall'assunzione del clopidogrel. Tra il clopidogrel e l'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 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, il clopidogrel non richiede la modifica della dose di eparina e non altera l'effetto dell'eparina sulla coagulazione. La co-somministrazione di eparina non ha avuto effetti sulla inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta dal clopidogrel. E' possibile una interazione farmacodinamica tra il clopidogrel e l'eparina che porta ad un incrementato rischio di sanguinamento.

Quindi l'uso concomitante deve essere assunto con cautela (vedere paragrafo 4.4).

*Trombolitici:* la sicurezza della somministrazione concomitante di clopidogrel, farmaci trombolitici fibrino o non-fibrino specifici ed eparina è stata studiata in pazienti con infarto miocardico acuto. L'incidenza di sanguinamento clinicamente significativo era simile a quella osservata quando farmaci trombolitici e eparina venivano co-somministrati ad ASA (vedere paragrafo 4.8).

*Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS):* In uno studio clinico condotto su volontari sani la somministrazione concomitante di clopidogrel e naprossene ha determinato un aumento del sanguinamento gastrointestinale occulto. Comunque, a causa della mancanza di studi di interazione con altri FANS è tuttora poco chiaro se c'è un aumento di rischio di sanguinamento gastrointestinale con tutti FANS. Quindi i FANS, compresi gli inibitori della Cox-2 e il clopidogrel devono essere co-somministrati con cautela (vedere paragrafo 4.4).

*Altre terapie concomitanti:* poiché il clopidogrel viene metabolizzato al suo metabolita attivo parzialmente dal CYP2C19, si ritiene che l'uso di farmaci che inibiscono l'attività di questo enzima determini una riduzione dei livelli del metabolita attivo del clopidogrel e una riduzione nell'efficacia clinica. L'uso concomitante di farmaci che inibiscono il CYP2C19 deve essere sconsigliato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

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

*Inibitori della pompa protonica*

Sebbene l'evidenza dell'inibizione del CYP2C19 vari all'interno della classe degli inibitori della pompa protonica, studi clinici suggeriscono una interazione tra il clopidogrel e tutti i possibili membri di questa classe.

Quindi, l'uso concomitante degli inibitori della pompa protonica deve essere evitato a meno che non sia assolutamente necessario.

Non c'è evidenza che altri farmaci che riducono l'acidità dello stomaco come gli H2 bloccanti o gli antiacidi interferiscano con l'attività antiplastrinica del clopidogrel.

Molti altri studi clinici sono stati condotti con il clopidogrel ed altri medicinali concomitanti per studiare potenziali interazioni di tipo farmacodinamico e farmacocinetico. Non sono state osservate interazioni farmacodinamiche clinicamente significative nel caso in cui il clopidogrel è stato somministrato con l'atenololo, la nifedipina, o entrambe atenololo e nifedipina.

Inoltre l'attività farmacodinamica del clopidogrel non è influenzata significativamente dalla somministrazione contemporanea di fenobarbital, cimetidina o estrogeni.

La farmacocinetica della digossina o della teofillina non è stata modificata dalla co-somministrazione del clopidogrel. Gli antiacidi non hanno modificato il volume di assorbimento del clopidogrel.

I dati provenienti da studi su microsomi di fegato umano hanno indicato che il metabolita acido carbossilico del clopidogrel può inibire l'attività del citocromo P450 2C9. Questo può potenzialmente portare ad incrementati livelli plasmatici di medicinali come la fenitoina e la tolbutammide e i FANS, che sono metabolizzati dal citocromo P450 2C9. I dati dallo studio CAPRIE indicano che la fenitoina e la tolbutammide possono essere co-somministrati al clopidogrel in sicurezza.

A parte le informazioni circa le interazioni con medicinali specifici descritte sopra, studi di interazione di clopidogrel e alcuni medicinali comunemente somministrati in pazienti con patologie aterotrombotiche non sono stati effettuati. Comunque i pazienti inclusi negli studi clinici con il clopidogrel hanno ricevuto diversi medicinali concomitanti tra cui diuretici, betabloccanti, ACE inibitori, calcio antagonisti, ipocolesterolemizzanti, vasodilatatori coronarici, antidiabetici (compresa insulina), antiepilettici e antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa senza evidenza di interazioni negative clinicamente significative.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

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

Studi animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Non è noto se il clopidogrel viene escreto nel latte materno umano. Studi animali hanno mostrato che il clopidogrel viene escreto nel latte. Come misura precauzionale durante il trattamento con il clopidogrel deve essere interrotto l'allattamento al seno.

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La sicurezza del clopidogrel è stata valutata in più di 42.000 pazienti che hanno partecipato a studi clinici compresi oltre 9.000 pazienti trattati per 1 anno o più. Le reazioni avverse clinicamente rilevanti osservate negli studi CAPRIE, CURE, CLARITY e COMMIT sono discusse di seguito. Complessivamente nello studio CAPRIE il clopidogrel 75mg/die è risultato comparabile all'ASA 325mg/die indipendentemente da età, sesso e razza. Oltre l'esperienza degli studi clinici, sono state riportate spontaneamente reazioni avverse.

Il sanguinamento è la reazione più comune riportata sia negli studi clinici che nell'esperienza post-marketing, dove è stato maggiormente riportato durante il primo mese di trattamento.

Nello studio CAPRIE, sia 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 stata dell'1,4% per il clopidogrel e 1,6% per l'ASA.

Nello studio CURE, l'incidenza di eventi di sanguinamento maggiore per clopidogrel + ASA è risultata dose-dipendente per ASA (<100mg: 2,6%; 100-200mg: 3,5%; >200mg: 4,9%) così come quella per placebo + ASA (<100mg: 2,0%; 100-200mg: 2,3%; >200mg: 4,0%). Il rischio di sanguinamento (con rischio per la vita, maggiore minore o di altro tipo) diminuisce durante il corso dello studio: 0-1 mese (clopidogrel: 9,6%; placebo: 6,6%), 1-3 mesi (clopidogrel: 4,5%; placebo: 2,3%), 3-6 mesi (clopidogrel: 3,8%; placebo: 1,6%), 6-9 mesi (clopidogrel: 3,2%; placebo: 1,5%), 9-12 mesi (clopidogrel: 1,9%; placebo: 1,0%).

Non c'è stato eccesso di sanguinamento maggiore con clopidogrel + ASA nei 7 giorni successivi ad intervento di bypass coronarico in pazienti che hanno interrotto la terapia per più di 5 giorni prima dell'intervento (4,4% clopidogrel + ASA, vs. 5,3% placebo + ASA). In pazienti che invece hanno continuato la terapia nei 5 giorni precedenti l'intervento di bypass, l'incidenza dell'evento è stata del 9,6% per clopidogrel + ASA e del 6,3% per placebo + ASA.

Nello studio CLARITY, c'è stato un incremento globale di sanguinamenti nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA (17,4%) rispetto al gruppo placebo + ASA (12,9%). L'incidenza di sanguinamenti maggiori è stata simile nei due gruppi (rispettivamente 1,3% vs 1,1% per il gruppo clopidogrel + ASA e per il gruppo placebo + ASA). 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 l'incidenza complessiva di sanguinamenti maggiori non cerebrali o di sanguinamenti cerebrali è stata bassa e simile nei due gruppi (rispettivamente 0,6% vs 0,5% nei gruppi clopidogrel + ASA e placebo + ASA).

Le reazioni avverse, osservate negli studi clinici o segnalate spontaneamente, sono riportate nella tabella seguente. 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 stimata dai dati disponibili). All'interno di ogni classe di organi e sistemi, le reazioni avverse al farmaco sono presentate in ordine di gravità decrescente.

<b>Classificazione sistemica organica</b>	<b>Comune (da <math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Non comune (da <math>\geq 1/1000</math> a <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raro (da <math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1000</math>)</b>	<b>Molto raro (<math>&lt; 1/10.000</math>), non nota</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, inclusa neutropenia grave	Porpora Trombotica Trombocitopenica (PTT) (vedere paragrafo 4.4), anemia aplastica, pancitopenia, agranulocitosi, trombocitopenia grave, granulocitopenia, anemia Malattia da siero, reazioni anafilattoidi
Disturbi del sistema immunitario Disturbi psichiatrici Patologie del sistema nervoso		Sanguinamento intracranico (sono stati riportati casi con esito fatale), cefalea, parestesia, capogiri		Allucinazioni, confusione Alterazioni del senso del gusto
Patologie dell'occhio		Sanguinamento dell'occhio (congiuntivale, oculare, retinico)		
Patologie dell'orecchio e del labirinto Patologie vascolari	Ematoma		Vertigini	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi			Emorragia grave, emorragia da ferita chirurgica, vasculiti, ipotensione Sanguinamento del tratto respiratorio (emottisi, emorragia polmonare), broncospasmo, polmonite interstiziale
Patologie gastrointestinali	Emorragia gastrointestinale, diarrea, dolore addominale, dispepsia	Ulcera gastrica e duodenale, gastriti, vomito, nausea, stipsi e flatulenza	Emorragia retroperitoneale	Emorragia gastrointestinale e retroperitoneale con esito fatale, pancreatiti, coliti (inclusa colite ulcerosa o linfocitaria), stomatiti
Patologie epatobiliari				Insufficienza epatica acuta, epatiti, test di funzionalità epatica anormale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Echimosi	Rash, prurito, sanguinamento cutaneo (porpora)		Dermatiti bollose (necrosi epidermica tossica, sindrome di Stevens Johnson, eritema multiforme), angioedema, rash eritematoso, orticaria, eczema, lichene planus
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e del tessuto osseo Patologie renali e urinarie		Ematuria		Sanguinamento muscoloscheletrico (emartrosi), artriti, artralgia, mialgia Glomerulonefriti, aumento della creatinina nel sangue
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Esami diagnostici	Sanguinamento in sede di iniezione	Tempo di sanguinamento prolungato, diminuzione della conta dei neutrofili, diminuzione della conta delle piastrine		Febbre

#### 4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio in seguito a somministrazione di clopidogrel può portare ad un prolungato tempo di sanguinamento e conseguenti complicazioni emorragiche. Deve essere presa in considerazione una appropriata terapia se si riscontra sanguinamento. Non è noto alcun antidoto alla attività farmacologica del clopidogrel. Se è necessaria una immediata correzione 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 eparina, codice ATC: B01AC04.

Il clopidogrel è un profarmaco e 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) con il suo recettore piastrinico P2Y<sub>12</sub>, e la conseguente attivazione ADP-mediata del complesso della glicoproteina GPIIb/IIIa, portando quindi all'inibizione dell'aggregazione piastrinica. A causa del legame irreversibile, le piastrine esposte ne rimangono influenzate per tutta la durata della loro vita (approssimativamente 7–10 giorni) e il ripristino di una normale funzionalità piastrinica avviene ad una velocità proporzionale al ricambio piastrinico. L'aggregazione piastrinica indotta da altri agonisti rispetto all'ADP è anche inibita bloccando l'amplificazione dell'attivazione piastrinica esercitata dal rilascio di ADP.

Poiché il metabolita attivo è formato dagli enzimi CYP450, alcuni dei quali sono polimorfi o soggetti a inibizione da parte di altri farmaci, non tutti i pazienti avranno un'adeguata inibizione piastrinica.

Dosi ripetute di 75mg/die hanno prodotto una sostanziale inibizione dell'aggregazione piastrinica ADP-indotta già dal primo giorno; l'inibizione è aumentata progressivamente e ha raggiunto lo stato stazionario tra il giorno 3 e il giorno 7. Allo stato stazionario i livelli di inibizione medi osservati con una dose di 75mg/die sono stati 40% e 60%. L'aggregazione piastrinica e il tempo di sanguinamento sono ritornati gradualmente ai valori basali, generalmente entro 5 giorni dall'interruzione del trattamento.

La sicurezza e l'efficacia del clopidogrel sono state valutate in 4 studi in doppio cieco che hanno coinvolto più di 80.000 pazienti: lo studio CAPRIE, di confronto tra il clopidogrel e l'ASA e gli studi CURE, CLARITY e COMMIT di confronto tra il clopidogrel e il placebo, entrambi somministrati in combinazione con l'ASA e altre terapie standard.

*Infarto miocardico recente (IM), ictus recente o arteriopatia periferica documentata.*

Lo studio CAPRIE ha incluso 19.185 pazienti con aterotrombosi manifestatasi con recente infarto del miocardio (<35 giorni), ictus ischemico recente (tra 7 giorni e 6 mesi) o arteriopatia periferica documentata (PAD). I pazienti sono stati randomizzati al clopidogrel 75 mg/die o ASA 325 mg/die osservati per un periodo da 1 a 3 anni. Nel sottogruppo con infarto del miocardio molti dei pazienti hanno ricevuto l'ASA per i primissimi giorni successivi all'infarto miocardico acuto.

Il clopidogrel riduce significativamente l'incidenza di nuovi eventi ischemici ("end point" combinato di infarto del miocardio, ictus ischemico e morte vascolare) rispetto ad ASA. Nell'analisi "intention to treat" sono stati osservati 939 eventi nel gruppo clopidogrel e 1.020 eventi nel gruppo ASA (riduzione del rischio relativo (RRR) 8,7%, [IC 95%: da 0,2 a 16,4]; p = 0,045), che rapportato a 1000 pazienti trattati per 2 anni, corrisponde a 10 [IC: da 0 a 20] pazienti in più ai quali sono stati evitati nuovi eventi ischemici. L'analisi della mortalità globale come "end point" secondario non ha mostrato alcuna differenza significativa tra il clopidogrel (5,8%) e l'ASA (6,0%).

Nell'analisi dei sottogruppi eseguita per patologia qualificante (infarto del miocardio, ictus ischemico e PAD) il beneficio è apparso essere più consistente (raggiungendo una significatività statistica di p = 0,003) in pazienti arruolati per PAD (specialmente quelli che hanno una anamnesi di infarto del miocardio) (RRR = 23,7%; IC: 8,9-36,2) e meno consistente (non significativamente differente da ASA) in pazienti con ictus (RRR = 7,3%; IC: -5,7-18,7 [p = 0,258]). In pazienti che sono stati arruolati

nello studio sulla sola base dell'infarto del miocardio recente il clopidogrel è stato in numero inferiore ma non statisticamente differente dall'ASA (RRR = -4,0%; IC: -22,5-11,7 [p = 0,639]). In aggiunta in un'analisi dei sottogruppi per età ha indicato che il beneficio dovuto al clopidogrel in pazienti oltre i 75 anni è stato inferiore a quello osservato in pazienti ≤ 75 anni.

Poiché lo studio CAPRIE non è stato dimensionato per valutare l'efficacia nei sottogruppi singoli, non è chiaro se le differenze nella riduzione del rischio relativo per le varie patologie qualificanti sono reali o il risultato di un caso.

### *Sindrome coronarica acuta*

Lo studio CURE ha incluso 12.562 pazienti con sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto del miocardio senza onde Q) che si presentavano entro le 24 ore (successive) dall'inizio del più recente episodio di dolore toracico o di sintomi relativi ad una ischemia. Ai pazienti era richiesto di avere o alterazioni dell'ECG compatibili con la 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 clopidogrel (dose di carico di 300 mg seguita da 75mg/die, N = 6259) o al placebo (N = 6303), entrambi somministrati in combinazione con l'ASA (75-325 mg una volta al giorno) e altre terapie standard. I pazienti sono stati trattati fino a 1 anno. Nello studio CURE, 823 (6,6%) pazienti hanno ricevuto in concomitanza una terapia 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 dall'uso della concomitante terapia con l'eparina.

Il numero dei pazienti che hanno presentato "end point" primario [morte cardiovascolare (CV), infarto miocardio (IM), o ictus] è stato 582 (9,3%) nel gruppo in trattamento con il clopidogrel e 719 (11,4%) nel gruppo trattato con il placebo, con una riduzione del rischio relativo del 20% (95% IC 10%-28%; p = 0,0009) per il gruppo trattato con il clopidogrel (riduzione del rischio relativo del 17% nei casi in cui i pazienti sono stati trattati in modo conservativo, del 29% quando sono stati sottoposti ad angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA) con o senza stent e del 10% quando sono stati sottoposti ad innesto di bypass aortocoronarico (CABG)). Nuovi eventi cardiovascolari (end point primario) sono stati prevenuti con una riduzione relativa del rischio del 22% (IC: 8,6, 33,4), del 32% (IC: 12,8,46,4), del 4% (IC: -26,9, 26,7), del 6% (IC: -33,5, 34,3) e del 14% (IC: -31,6, 44,2), rispettivamente durante gli intervalli di studio di 0-1, 1-3, 3-6, 6-9, e 9-12 mesi. Così, oltre i 3 mesi di trattamento, il beneficio osservato nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA non è stato ulteriormente incrementato mentre il rischio di emorragia persisteva (vedere paragrafo 4.4).

L'uso di clopidogrel nello studio CURE è stato associato con una diminuzione della necessità di terapie trombolitiche (RRR = 43,3%; IC: 24,3%, 57,5%) e degli inibitori di GPIIb/IIIa (RRR = 18,2%; IC: 6,5%, 28,3%).

Il numero di pazienti che ha presentato "end point" co-primario (morte CV, IM, ictus o ischemia refrattaria) è stato 1035 (16,5%) nel gruppo trattato con il clopidogrel e 1187 (18,8%) nel gruppo trattato con il placebo, con una riduzione del rischio relativo del 14% (IC 95% 6%-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'IM [287 (4,6%) nel gruppo trattato con il clopidogrel e 363 (5,8%) nel gruppo trattato con il placebo].

Non sono stati osservati effetti sulla percentuale di riospedalizzazione per angina instabile.

I risultati ottenuti in popolazioni con differenti caratteristiche (es. angina instabile, IM senza onde Q, livelli di rischio basso o alto, diabete, necessità di rivascularizzazione, età, genere sesso, ecc.) sono stati consistenti relativamente all'analisi primaria. In particolare, in una analisi a posteriori su 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 per l'endpoint co-primario (morte CV, IM, ictus) e anche una significativa RRR del 23,9% per il secondo endpoint co-primario (morte CV, IM, ictus, ischemia refrattaria). Oltre a questo, il profilo di sicurezza del clopidogrel in questi sottogruppi di pazienti non



ha evidenziato particolari problemi. Pertanto i risultati relativi a questo sottogruppo sono in linea con i risultati complessivi dello studio.

I benefici osservati con il clopidogrel sono stati indipendenti da altre terapie cardiovascolari acute e a lungo termine (come eparina/EBPM, antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa, farmaci ipolipemizzanti, beta bloccanti e ACE inibitori). L'efficacia di clopidogrel è stata osservata indipendentemente dalla dose di ASA (75-325mg una volta al giorno).

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

Lo studio CLARITY ha incluso 3491 pazienti che si sono presentati entro le 12 ore da un attacco di IM con innalzamento del tratto ST e per cui era prevista una terapia trombolitica. I pazienti hanno ricevuto il clopidogrel (dose di carico di 300 mg seguita da 75 mg/die, n = 1752) o il placebo (n = 1739), entrambi in combinazione con l'ASA (dose di carico di 150-325 mg seguita da 75-162 mg/die), un farmaco fibrinolitico e, quando appropriato, l'eparina. I pazienti sono stati seguiti per 30 giorni. L'endpoint primario era rappresentato dalla comparsa di occlusione dell'arteria correlata ad infarto visibile nell'angiografia pre-dimissione, o la morte o IM ricorrenti prima dell'angiografia coronarica. Per pazienti che non sono stati sottoposti ad angiografia l'endpoint è stata la morte o ricorrenti IM entro il giorno 8 oppure entro la dimissione dall'ospedale. La popolazione dei pazienti includeva il 19,7% di donne e 29,2% di pazienti  $\geq 65$  anni. Complessivamente il 99,7% dei pazienti ha ricevuto fibrinolitici (fibrino specifici: 68,7%, non fibrino specifici: 31,1%), l'89,5% eparina, il 78,7% beta bloccanti, il 54,7% ACE inibitori e il 63% statine.

Il quindici per cento (15,0%) dei pazienti nel gruppo trattato con il clopidogrel e il 21,7% nel gruppo trattato con il placebo hanno raggiunto l'endpoint primario, con una riduzione assoluta del 6,7% ed una riduzione del rischio del 36% in favore di clopidogrel (IC 95%: 24,47%;  $p < 0,001$ ), principalmente correlata alla riduzione delle occlusioni delle arterie correlate all'infarto. Questo beneficio è stato consistente per tutti i sottogruppi precedentemente specificati compresi i sottogruppi per età e sesso dei pazienti, localizzazione dell'infarto e tipo di fibrinolitico o eparina utilizzati.

Lo studio COMMIT, con disegno fattoriale 2x2 ha incluso 45.852 pazienti che si sono presentati entro le 24 ore dall'inizio dei sintomi di un sospetto IM con, in aggiunta, anomalie dell'ECG (es. innalzamento del tratto ST, abbassamento del tratto ST, o blocco di branca sinistro). I pazienti hanno assunto il clopidogrel (75mg/die, n = 22.961) o il placebo (n = 22.891), in combinazione con l'ASA (162mg/die) per 28 giorni o fino alle dimissioni dall'ospedale. Gli endpoints co-primari erano la morte per ogni causa e la prima comparsa di re-infarto, ictus o morte. La popolazione includeva 27,8% di donne, 58,4% di pazienti  $\geq 60$  anni (26%  $\geq 70$  anni) e 54,5% di pazienti che assumevano fibrinolitici.

Il clopidogrel ha ridotto significativamente del 7% ( $p = 0,029$ ) il rischio relativo di morte dovuta ad ogni causa, e il rischio relativo della combinazione di re-infarto, ictus o morte del 9% ( $p = 0,002$ ), con una riduzione assoluta rispettivamente dello 0,5% e dello 0,9%. Questo beneficio è stato consistente rispetto all'età al sesso e all'utilizzo o meno di fibrinolitici ed è stato osservato già nelle prime 24 ore.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo dosi orali singole e ripetute di 75mg/die, il clopidogrel è stato assorbito rapidamente. Approssimativamente dopo 45 minuti dalla somministrazione si trovano picchi medi di livelli plasmatici di clopidogrel immodificato (approssimativamente 2,2 – 2,5 ng/ml dopo una dose orale singola di 75 mg). L'assorbimento è almeno del 50%, sulla base dell'escrezione urinaria dei metaboliti di clopidogrel.

### Distribuzione

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

### Metabolismo

Il clopidogrel è ampiamente metabolizzato dal fegato. *In vitro* ed *in vivo* il clopidogrel viene metabolizzato attraverso due principali vie metaboliche: una mediata dalle esterasi e che porta all'idrolisi nel suo metabolita inattivo derivato acido carbossilico (85% dei metaboliti circolanti), e una mediata da molteplici citocromi P450. Il clopidogrel è prima metabolizzato al metabolita intermedio 2-oxo-clopidogrel. Il conseguente metabolismo del metabolita intermedio 2-oxo-clopidogrel porta alla formazione del metabolita attivo, un tiolo derivato dal clopidogrel. *In vitro* questa via metabolica è mediata da CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 e CYP2B6. Il metabolita attivo tiolo che è stato isolato *in vitro* lega rapidamente ed irreversibilmente i recettori delle piastrine, inibendo l'aggregazione piastrinica.

### Eliminazione

Nell'uomo in seguito ad una dose orale di clopidogrel marcato con  $^{14}\text{C}$ , approssimativamente il 50% è stato escreto nell'urina e approssimativamente il 46% nelle feci in un intervallo di 120 ore dalla somministrazione. Dopo una dose orale singola di 75 mg, il clopidogrel ha un'emivita di circa 6 ore. L'emivita di eliminazione del principale metabolita circolante (inattivo) è stato 8 ore sia dopo una somministrazione singola che ripetuta.

### Farmacogenetica

Molti enzimi polimorfici CYP450 attivano il clopidogrel. Il 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 differiscono in accordo al genotipo del CYP2C19, come misurato nei test di aggregazione piastrinica *ex vivo*. L'allele CYP2C19\*1 corrisponde alla piena funzionalità del metabolismo mentre gli alleli CYP2C19\*2 e CYP2C19\*3 corrispondono ad un metabolismo ridotto. Gli alleli CYP2C19\*2 e CYP2C19\*3 rappresentano l'85% degli alleli con funzionalità ridotta nei bianchi e il 99% negli asiatici. Altri alleli associati ad una funzionalità ridotta sono il CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 e \*8, ma questi sono meno frequenti nella popolazione generale. Le frequenze pubblicate per i fenotipi e genotipi CYP2C19 comuni sono elencati nella tabella riportata sotto.

#### Frequenza dei genotipi e fenotipi CYP2C19

	Frequenza (%)		
	Bianchi (n=1356)	Neri (n=966)	Cinesi (n=573)
Metabolismo estensivo: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Metabolismo intermedio: CYP2C19*1/*2 o *1*3	26	29	50
Metabolismo lento: CYP2C19*2/*2, *2*3 o *3/*3	2	4	14

Ad oggi, l'impatto del genotipo CYP2C19 sulla farmacocinetica del metabolita attivo del clopidogrel è stato valutato in 227 soggetti da 7 studi presentati. Il ridotto metabolismo del CYP2C19 nei metabolizzatori intermedi e lenti diminuisce la  $C_{\max}$  e l'AUC del metabolita del 30-50%, dopo una dose di carico di 300 o 600 mg e dosi di mantenimento di 75 mg. Una minore esposizione al metabolita attivo porta ad una minore inibizione delle piastrine o ad una maggiore reattività piastrinica residua. Fino ad oggi, è stata descritta, per i metabolizzatori lenti ed intermedi, una diminuita risposta antiplastrinica al clopidogrel in 22 studi presentati che coinvolgevano 4520 soggetti. La differenza relativa nella risposta antiplastrinica tra i vari genotipi varia tra gli studi, in modo dipendente dal metodo utilizzato per valutare la risposta, ma è generalmente maggiore del 30%.

L'associazione tra il genotipo CYP2C19 e l'esito del trattamento con il clopidogrel è stata valutata in 2 analisi post hoc di studi clinici (sottostudi di CLARITY (n= 465) e TRITON-TIMI 38 (n=1477)) e in 5 studi di coorte (totale n= 6489). Nel CLARITY e in uno degli studi di coorte (n=765; Trenk), i tassi di evento cardiovascolare non differivano significativamente tra i genotipi. Nel TRITON-TIMI 38 e in 3 degli studi di coorte (n= 3516; Collet, Sibbing, Giusti), i pazienti con stato di metabolizzazione compromesso (intermedi e lenti insieme) avevano un alto tasso di eventi cardiovascolari (morte, infarto del miocardio e ictus), o trombosi da stent rispetto ai metabolizzatori estensivi. Nel quinto

studio di coorte (n=2208; Simon), il tasso aumentato di casi è stato osservato solo nei metabolizzatori lenti.

Test di farmacogenetica possono identificare i genotipi associati alla variabilità nell'attività CYP2C19.

Ci possono essere varianti genetiche di altri enzimi del CYP450 con effetti sulla capacità di formare il metabolita attivo di clopidogrel.

#### Popolazioni speciali

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

#### *Compromissione renale*

Dopo dosi ripetute di 75 mg di clopidogrel al giorno in soggetti con patologia renale grave (clearance della creatinina da 5 a 15 ml/min), l'inibizione dell'aggregazione piastrinica ADP-indotta era più bassa (25%) rispetto a quella osservata in soggetti sani, comunque il prolungamento del tempo di sanguinamento era simile a quello osservato in soggetti sani che assumevano 75 mg di clopidogrel al giorno. Inoltre, 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 in pazienti con grave compromissione epatica, l'inibizione dell'aggregazione piastrinica ADP-indotta era simile a quella osservata in soggetti sani. Il prolungamento del tempo di sanguinamento medio era simile nei due gruppi.

#### *Razza*

La prevalenza di alleli CYP2C19 che portano a metabolismo CYP2C19 intermedio e lento differisce in base alla razza/etnia (vedere Farmacogenetica). Dalla letteratura, sono disponibili dati limitati nella popolazione asiatica, per la valutazione dell'implicazione clinica della genotipizzazione di questo CYP sull'esito degli eventi clinici.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

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

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 valutato 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  
Lattosio anidro  
Cellulosa microcristallina  
Silice colloidale anidra  
Butilidrossianisolo  
Amido parzialmente pregelatinizzato 1500 (dall'amido di mais)  
Ipromellosa  
Acido ascorbico  
Olio di ricino idrogenato

#### Rivestimento:

Idrossipropilcellulosa  
Ipromellosa  
Macrogol 8000  
Titanio diossido (E 171)  
Ferro ossido rosso (E 172)

### **6.2 Incompatibilità**

### **6.3 Periodo di validità**

30 mesi

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

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

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

Scatole di cartone contenenti 14, 28, 50, 84 o 100 compresse in blister Al/Al o in blister Al/PVC-PE-PVDC.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

A.W.P. srl  
Largo Donegani, 2 – 20121 Milano  
Italia

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

#### **AIC n.**

**039691011 "75 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL"**  
**039691023 "75 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL"**  
**039691035 " 75 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 84 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL"**  
**039691047 "75 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL"**  
**039691050 "75 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC"**  
**039691062 "75 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC"**  
**039691074 "75 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 84 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC"**  
**039691086 "75 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC"**

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

Giugno 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco