

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopidogrel Alchemia 75 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 111,86 mg di clopidogrel besilato equivalenti a 75 mg di clopidogrel.

Eccipienti: Ogni compressa rivestita con film contiene 73,61 mg di lattosio anidro e 0,29 mg di lecitina (contiene olio di soia) (E322).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rosa, rotonda, con diametro di 9 mm, biconvessa, rivestita con film con "II" inciso su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- pazienti che soffrono di infarto miocardico (da pochi giorni a meno di 35 giorni), ictus ischemico (da 7 giorni fino a meno di 6 mesi) o arteriopatia periferica comprovata.

Per ulteriori informazioni si prega di fare riferimento al paragrafo 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti e anziani

Clopidogrel deve essere somministrato in dose singola giornaliera di 75 mg durante o lontano dai pasti.

Farmacogenetica

Lo stato di metabolizzatore lento del CYP2C19 è associato ad una ridotta risposta al clopidogrel. Il regime di dose ottimale per i metabolizzatori lenti non è stato ancora determinato (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti pediatrici

La sicurezza e l'efficacia di clopidogrel nei bambini e negli adolescenti non sono state ancora stabilite.

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 avere diatesi emorragiche è limitata (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, all'olio di soia, all'olio di noccioline o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Grave compromissione epatica.
- Sanguinamento patologico attivo quali 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, quando nel corso della terapia insorgono sintomi clinici che suggeriscono sanguinamento devono essere immediatamente presi in considerazione la determinazione del numero di cellule ematiche e/o altri test appropriati (vedere paragrafo 4.8). Come per altri farmaci antiaggreganti piastrinici, il clopidogrel deve essere usato con cautela in pazienti che possono essere a rischio di aumentato sanguinamento in seguito a trauma, chirurgia o altre condizioni patologiche e in pazienti che ricevono un trattamento con ASA, eparina, inibitori della glicoproteina IIb/IIIa o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) inclusi inibitori della Cox-2. I pazienti devono essere seguiti attentamente per individuare ogni segno di sanguinamento incluso sanguinamento occulto, soprattutto durante le prime settimane di trattamento e/o dopo procedure cardiache invasive o chirurgia. La somministrazione concomitante di clopidogrel con anticoagulanti orali non è raccomandata poiché può accrescere l'intensità dei sanguinamenti (vedere paragrafo 4.5).

Se un paziente deve essere sottoposto a chirurgia elettiva e l'effetto antiplastrinico è temporaneamente non desiderabile, il clopidogrel deve essere sospeso 7 giorni prima dell'intervento. Prima di programmare qualunque intervento chirurgico e prima di prendere qualsiasi altro nuovo medicinale i pazienti devono informare il medico e il dentista che stanno prendendo il clopidogrel. Il clopidogrel prolunga il tempo di sanguinamento e deve essere usato con cautela in pazienti che hanno lesioni a tendenza emorragica (in particolare a livello gastrointestinale e intraoculare).

I pazienti devono essere informati che quando prendono il clopidogrel (da solo o in associazione con ASA) l'interruzione del sanguinamento può necessitare più tempo e che devono riferire al medico qualunque sanguinamento insolito (sito o durata).

In seguito all'uso di clopidogrel è stata raramente segnalata porpora trombocitopenica trombotica (PTT), a volte dopo una breve esposizione, caratterizzata da trombocitopenia e anemia emolitica microangiopatica associate o a problemi neurologici, disfunzione renale o a febbre. La PTT è una condizione potenzialmente fatale che richiede un trattamento rapido inclusa plasmaferesi.

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

Farmacogenetica: In base ai dati da letteratura, i pazienti con funzione del CYP2C19 geneticamente ridotta hanno un'esposizione sistemica inferiore al metabolita attivo di clopidogrel e ridotte risposte antiplastriniche, e generalmente mostrano percentuali di eventi cardiovascolari maggiori in seguito a infarto miocardico rispetto ai pazienti con normale funzione del CYP2C19 (vedere paragrafo 5.2).

Poiché il clopidogrel è metabolizzato nel suo metabolita attivo in parte da CYP2C19, si prevede che l'uso di medicinali che inibiscono l'attività di questo enzima causi livelli plasmatici ridotti del metabolita attivo di clopidogrel e una riduzione dell'efficacia clinica. L'uso concomitante di farmaci che inibiscono CYP2C19 deve essere scoraggiato (vedere paragrafo 4.5 per un elenco di inibitori del CYP2C19, vedere inoltre il paragrafo 5.2).

Benché l'evidenza dell'inibizione di CYP2C19 varia all'interno della classe degli inibitori della pompa protonica, gli studi clinici suggeriscono un'interazione tra il clopidogrel e possibilmente tutti i membri di questa classe. Pertanto, l'uso concomitante di 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 di stomaco quali gli H2 bloccanti o gli antiacidi interferiscano con l'attività antiplastrinica del clopidogrel.

Nei pazienti con compromissione renale l'esperienza terapeutica con il clopidogrel è limitata. Pertanto il clopidogrel deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

L'esperienza nei pazienti con compromissione epatica moderata che possono avere diatesi emorragiche è limitata. Pertanto il clopidogrel deve essere usato con cautela in questa popolazione (vedere paragrafo 4.2).

Lattosio

Clopidogrel Alchemia contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, con carenza di Lapp-lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio non devono prendere questo medicinale.

Lecitina

Clopidogrel Alchemia contiene lecitina (olio di soia). Se un paziente è ipersensibile alle noccioline o alla soia, non deve usare questo medicinale.

Il contenitore delle compresse contiene desiccante che non deve essere ingerito.

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 usato con cautela in pazienti che possono essere a rischio di aumentato sanguinamento in seguito a trauma, chirurgia o altre condizioni patologiche che ricevono contemporaneamente 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 contemporanea 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. 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 1 anno (vedere paragrafo 5.1).

Eparina: in uno studio clinico condotto su soggetti sani, la somministrazione di clopidogrel non ha reso 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. Quindi l'uso concomitante deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 4.4).

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

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

Altre terapie concomitanti:

Poiché il clopidogrel è metabolizzato nel suo metabolita attivo in parte da CYP2C19, si prevede che l'uso di medicinali che inibiscono l'attività di questo enzima causi livelli ridotti del metabolita attivo di clopidogrel e una riduzione dell'efficacia clinica. L'uso concomitante di farmaci che inibiscono CYP2C19 deve essere scoraggiato (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

Benché l'evidenza dell'inibizione di CYP2C19 varia all'interno della classe degli inibitori della pompa protonica, gli studi clinici suggeriscono un'interazione tra il clopidogrel e possibilmente tutti i membri di questa classe. Pertanto, l'uso concomitante di 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 di stomaco quali gli H2 bloccanti o gli antiacidi interferiscano con l'attività antiplastrinica di clopidogrel.

Parecchi 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 contemporanea di fenobarbital, cimetidina 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 provenienti da studi su microsomi epatici umani hanno evidenziato che il metabolita acido carbossilico del clopidogrel potrebbe inibire l'attività del Citocromo P450 2C9. Ciò potrebbe potenzialmente portare ad un aumento dei livelli plasmatici di medicinali quali la fenitoina, la tolbutamide e i FANS, che sono metabolizzati dal Citocromo P450 2C9. I dati dello studio CAPRIE indicano che la fenitoina e la tolbutamide possono essere somministrati contemporaneamente al clopidogrel in termini di sicurezza.

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

4.6 Gravidanza e allattamento

Poiché non sono disponibili dati clinici relativi all'esposizione al clopidogrel durante 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).

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

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

Il clopidogrel non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza del clopidogrel è stata valutata in più di 42.000 pazienti che hanno partecipato agli studi clinici, di cui oltre 9000 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 75 mg/die è risultato comparabile all'ASA 325 mg/die indipendentemente da età, sesso e razza dei pazienti. In aggiunta all'esperienza degli studi clinici, sono state segnalate spontaneamente reazioni avverse.

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

Nello studio CAPRIE tanto nei pazienti trattati con 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 1,4% per clopidogrel e 1,6% per ASA.

Nello studio CURE, l'incidenza di eventi di sanguinamento maggiore per clopidogrel + ASA è risultata dose-dipendente per ASA (<100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%) così come quella per placebo + ASA (<100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; >200 mg: 4,0%). Il rischio di sanguinamento (con rischio per la vita, maggiore, minore o di altro tipo) diminuiva durante lo svolgimento 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 si è verificato alcun eccesso di sanguinamenti maggiori con clopidogrel + ASA nei 7 giorni successivi ad intervento di bypass coronarico nei pazienti che hanno interrotto la terapia per più di 5 giorni prima dell'intervento (4,4% clopidogrel + ASA vs. 5,3% placebo + ASA). Nei pazienti che sono rimasti in terapia nei 5 giorni precedenti l'intervento di bypass, l'incidenza è stata del 9,6% per clopidogrel + ASA e del 6,3% per placebo + ASA.

Nello studio CLARITY, si è verificato un aumento complessivo di sanguinamenti nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA (17,4%) rispetto al gruppo placebo + ASA (12,9%). L'incidenza di sanguinamenti maggiori è risultata simile nei gruppi (1,3% verso 1,1% per il gruppo clopidogrel + ASA ed il gruppo placebo + ASA, rispettivamente). 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 (0,6% verso 0,5% rispettivamente nei gruppi clopidogrel + ASA e placebo + ASA).

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici o che sono state segnalate spontaneamente sono riportate nella tabella sottostante. La loro frequenza è definita utilizzando le seguenti convenzioni:

comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$);
non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);
raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$);
molto raro ($< 1/10.000$).

All'interno di ciascuna classe di organi e sistemi, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione sistemica organica	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
------------------------------------	--------	------------	------	------------

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
Disturbi del sistema immunitario				Malattia da siero, reazioni anafilattoidi
Disturbi psichiatrici				Allucinazioni, confusione
Patologie del sistema nervoso		Sanguinamento intracranico (sono stati segnalati alcuni casi ad esito fatale), cefalea, parestesia, capogiri		Alterazioni del gusto
Patologie dell'occhio		Sanguinamento oculare (congiuntivale, oculare, retinico)		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine	
Patologie vascolari	Ematoma			Emorragia grave, emorragia da ferita chirurgica, vasculite, ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi			Sanguinamento del tratto respiratorio (emottisi, emorragia polmonare), broncospasmo, polmonite interstiziale.
Patologie gastrointestinali	Emorragia gastrointestinale, diarrea, dolore addominale, dispepsia	Ulcera gastrica e ulcera duodenale, gastrite, vomito, nausea, stipsi, flatulenza	Emorragia retroperitoneale	Emorragia gastrointestinale e retroperitoneale ad esito fatale, pancreatite, colite (compresa colite ulcerosa o linfocitaria), stomatite
Patologie epatobiliari				Insufficienza epatica acuta, epatite, test di funzionalità epatica anormale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Ecchimosi	Rash, prurito, sanguinamento cutaneo (porpora)		Dermatite bollosa (necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens Johnson, eritema

				multiforme), angioedema, rash eritematoso, orticaria, eczema, lichene planus.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Sanguinamento muscoloscheletrico (emartrosi), artrite, artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie		Ematuria		Glomerulonefrite, aumento della creatininemia.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sanguinamento in sede di iniezione			Febbre
Esami diagnostici		Prolungamento del tempo di sanguinamento, diminuzione della conta dei neutrofili e delle piastrine		

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 eparina, codice ATC: B01AC 04.

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

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

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.

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 associazione con ASA ed altre terapie standard.

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

Lo studio CAPRIE è stato condotto su 19.185 pazienti con aterotrombosi manifestatasi con recente infarto miocardico (<35 giorni), recente ictus ischemico (tra 7 giorni e 6 mesi), o arteriopatia periferica comprovata (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 (end point combinato di infarto miocardico, ictus ischemico e morte vascolare) rispetto all'ASA. Nell'analisi "intention to treat", sono stati osservati 939 eventi nel gruppo clopidogrel e 1020 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.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo dosi orali singole e ripetute di 75 mg/die, il clopidogrel viene rapidamente assorbito. Il picco plasmatico medio del clopidogrel immodificato (circa 2,2-2,5 ng/ml dopo una dose orale singola di 75 mg) si è manifestato 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.

Metabolismo

Il clopidogrel è ampiamente metabolizzato dal fegato. *In vitro* e *in vivo*, il clopidogrel viene metabolizzato secondo due principali vie metaboliche: una è mediata dalle esterasi e porta a idrolisi

nel suo acido derivato carbossilico (85% dei metaboliti circolanti), e una mediata da molteplici citocromi P450. Il clopidogrel è inizialmente metabolizzato nel metabolita intermedio 2-oxo-clopidogrel. Il successivo metabolismo del metabolita intermedio 2-oxo-clopidogrel comporta la formazione del metabolita attivo, un derivato tiolico del clopidogrel. *In vitro*, questa via metabolica è mediata da CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 e CYP2B6. Il metabolita tiolico attivo che è stato isolato *in vitro*, si lega rapidamente ed irreversibilmente ai recettori piastrinici, con conseguente inibizione dell'aggregazione piastrinica.

Eliminazione

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

Farmacogenetica

Numerosi enzimi CYP450 polimorfici 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, misurati da test di aggregazione piastrinica *ex vivo*, differiscono secondo il genotipo di CYP2C19. L'allele CYP2C19*1 corrisponde a un metabolismo pienamente funzionale mentre gli alleli CYP2C19*2 e CYP2C19*3 corrispondono ad un metabolismo ridotto. Gli alleli CYP2C19*2 e CYP2C19*3 incidono per l'85% degli alleli a funzione ridotta nei bianchi e per il 99% negli asiatici. Altri alleli associati a un metabolismo ridotto comprendono CYP2C19*4, *5, *6, *7, e *8, ma sono meno frequenti nella popolazione generale. Le frequenze pubblicate per i fenotipi e genotipi di CYP2C19 comuni sono elencati nella tabella sottostante.

Frequenza dei fenotipi e dei genotipi di CYP2C19

	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

Fino 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 metabolismo ridotto di CYP2C19 nei metabolizzatori intermedi e lenti ha ridotto la C_{max} e l'AUC del metabolita attivo del 30-50% in seguito a dosi di carico di 300 o 600 mg e dosi di mantenimento di 75 mg. Una minore esposizione al metabolita attivo dà luogo ad una minore inibizione piastrinica o ad una maggiore reattività piastrinica residua. Fino ad oggi, in 21 studi su 4520 soggetti è stata descritta una riduzione della risposta antiplastrinica al clopidogrel per i metabolizzatori intermedi e lenti. La differenza relativa nella risposta antiplastrinica tra gruppi di genotipi varia tra gli studi a seconda del metodo usato per valutare la risposta, ma è tipicamente superiore al 30%.

L'associazione tra il genotipo CYP2C19 e l'esito del trattamento con il clopidogrel è stato valutato in due analisi da studi clinici post hoc (sottostudi di CLARITY [n=465] e TRITON-TIMI 38 [n=1477]) e in 5 studi di coorte (totale n=6489). In CLARITY e in uno degli studi di coorte (n=765; Trenk), le percentuali di eventi cardiovascolari non differivano in maniera significativa secondo il genotipo. In TRITON-TIMI 38 e in 3 degli studi di coorte (n= 3516; Collet, Sibbing, Giusti), i pazienti con un metabolismo compromesso (intermedio e lento, combinati) hanno avuto un più alto tasso di eventi cardiovascolari (decesso, infarto miocardico e ictus) o trombotici da stent rispetto ai metabolizzatori estensivi. Nel quinto studio di coorte (n=2208; Simon), l'aumentata percentuale degli eventi è stata osservata solo nei metabolizzatori lenti.

I test di farmacogenetica possono identificare i genotipi associati alla variabilità dell'attività di CYP2C19.

Possono esserci delle varianti genetiche di altri enzimi di CYP450 con effetti sulla capacità di formare il metabolita attivo del clopidogrel.

Popolazioni particolari

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

Compromissione renale

Dopo dosi ripetute di 75 mg/die di clopidogrel in soggetti con grave disfunzione renale (clearance della creatinina da 5 a 15 ml/min) l'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da ADP è stata più bassa (25%) di quella osservata in soggetti sani, tuttavia il prolungamento del tempo di sanguinamento era simile a quello osservato in soggetti sani che avevano ricevuto 75 mg/die di clopidogrel. In aggiunta la tollerabilità clinica è stata buona in tutti i pazienti.

Compromissione epatica

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

Razza

La prevalenza di alleli di CYP2C19 che determinano il metabolismo intermedio e lento di CYP2C19 differisce secondo la razza/etnia (vedere il paragrafo Farmacogenetica). In letteratura sono disponibili dati limitati sulle popolazioni asiatiche, che consentano di valutare l'implicazione clinica di questa genotipizzazione di CYP su eventi di esito clinico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso di studi non-clinici condotti nel ratto e nel babuino, l'alterazione dei parametri epatici è stato l'effetto più frequentemente osservato. Ciò si è verificato per dosi superiori di almeno 25 volte alla dose clinica 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 (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 dimostrato che il composto principale e i suoi metaboliti sono escreti nel latte. Conseguentemente, non può essere escluso un effetto diretto (lieve tossicità) o indiretto (scarsa palatabilità).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio anidro
Cellulosa microcristallina
Crospovidone (Tipo A)
Glicerolo dibeenato
Talco

Rivestimento con film

Alcol polivinilico
Talco
Macrogol 3350
Lecitina (olio di soia) (E322)
Titanio diossido (E 171)
Ferro ossido rosso (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni in blister alluminio/alluminio e contenitori per compresse (HDPE) chiusi con tappo a scatto (LDPE) con chiusura a vite con sigillo di garanzia ed essiccante (silica gel).

Confezioni:

Blister: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 e 100 compresse.
Contenitore per compresse: 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alchemia Limited,
5th Floor, 86 Jermyn Street,
London SW1Y 6AW,
Regno Unito

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

AIC n. 039562018 - " 75 mg compresse rivestite con film " 20 compresse in blister Al/Al
AIC n. 039562020 - " 75 mg compresse rivestite con film " 28 compresse in blister Al/Al
AIC n. 039562032 - " 75 mg compresse rivestite con film " 30 compresse in blister Al/Al
AIC n. 039562044 - " 75 mg compresse rivestite con film " 50 compresse in blister Al/Al
AIC n. 039562057 - " 75 mg compresse rivestite con film " 56 compresse in blister Al/Al
AIC n. 039562069 - " 75 mg compresse rivestite con film " 60 compresse in blister Al/Al
AIC n. 039562071 - " 75 mg compresse rivestite con film " 84 compresse in blister Al/Al
AIC n. 039562083 - " 75 mg compresse rivestite con film " 98 compresse in blister Al/Al
AIC n. 039562095 - " 75 mg compresse rivestite con film " 100 compresse in blister Al/Al
AIC n. 039562107 - " 75 mg compresse rivestite con film " 100 compresse in contenitore HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

30 Marzo 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco