

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopidogrel Actavis 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 con effetto noto: 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 rivestita con film, rosa, rotonda dal diametro di 9 mm, biconvessa, con "II" inciso su un lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

*Prevenzione di eventi aterotrombotici*

Il clopidogrel è indicato in:

- Pazienti adulti con infarto del miocardio (da pochi giorni a meno di 35 giorni), ictus ischemico (da 7 giorni a meno di 6 mesi) o arteriopatia periferica accertata.
- Pazienti adulti affetti da sindrome coronarica acuta:
  - sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q), inclusi pazienti sottoposti a posizionamento di stent in seguito a intervento coronarico percutaneo, in associazione con acido acetilsalicilico (ASA).
  - infarto del miocardio acuto 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 consultare il paragrafo 5.1.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

## Posologia

### *Adulti e anziani*

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). Dato che dosi superiori di ASA sono state correlate con un più alto rischio di sanguinamento, si raccomanda che la dose di ASA non sia superiore a 100 mg. La durata ottimale del trattamento non è stata formalmente stabilita. I dati degli studi clinici sostengono l'uso fino a 12 mesi e il beneficio massimo è stato osservato a 3 mesi (vedere paragrafo 5.1).
- infarto miocardico acuto con innalzamento del tratto ST: clopidogrel deve essere somministrato in dose singola giornaliera di 75 mg iniziando con una dose di carico di 300 mg in associazione ad ASA, con o senza trombolitici. Nei pazienti di età superiore ai 75 anni clopidogrel deve essere iniziato senza dose di carico. La terapia combinata deve essere iniziata il prima possibile dal momento della comparsa dei sintomi e continuata per almeno 4 settimane. Il beneficio dell'associazione di clopidogrel con ASA oltre le quattro settimane non è stato studiato in questo contesto (vedere paragrafo 5.1).

Nei pazienti con fibrillazione atriale, clopidogrel può 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 dopo il regolare orario previsto: i pazienti devono assumere la dose immediatamente e poi prendere la dose successiva all'ora prevista.
- Oltre le 12 ore: i pazienti devono assumere la dose successiva all'ora prevista senza raddoppiare la dose.

### *Popolazione pediatrica*

Clopidogrel non deve essere usato nei bambini a causa di problematiche di efficacia (vedere paragrafo 5.1).

### *Compromissione renale*

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

### *Compromissione epatica*

L'esperienza terapeutica nei pazienti che presentano epatopatia moderata con possibile diatesi emorragica è limitata (vedere paragrafo 4.4).

## Modo di somministrazione

Uso orale.

La compressa può essere presa con o senza cibo.

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo, all'olio di soia, all'olio di arachidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Compromissione epatica grave.
- Sanguinamento patologico in atto, quale ulcera peptica o emorragia intracranica.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### *Sanguinamenti e patologie di tipo ematologico*

In considerazione del rischio di sanguinamento e di reazioni avverse di tipo ematologico, in presenza di qualsiasi sintomo clinico indicativo di sanguinamento durante il periodo di trattamento, devono essere immediatamente presi in considerazione un esame emocromocitometrico e/o altri esami 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 trattati con ASA, eparina, inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori della Cox-2, o gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs), o altri farmaci associati a rischio di sanguinamento come la pentossifillina (vedere paragrafo 4.5). I pazienti devono essere monitorati attentamente per rilevare eventuali segni di sanguinamento, incluso sanguinamento occulto, soprattutto durante le prime settimane di trattamento e/o in seguito a procedure cardiache invasive o chirurgia. La somministrazione concomitante di clopidogrel e anticoagulanti orali non è raccomandata poiché potrebbe aumentare l'intensità dei sanguinamenti (vedere paragrafo 4.5).

Se un paziente deve essere sottoposto a chirurgia elettiva e un effetto antiaggregante piastrinico è temporaneamente non auspicabile, il clopidogrel deve essere interrotto 7 giorni prima dell'intervento. I pazienti devono informare medici e dentisti di essere in terapia con il clopidogrel prima che venga programmato un qualsiasi intervento chirurgico e prima di assumere qualsiasi nuovo medicinale. Il clopidogrel prolunga il tempo di sanguinamento e deve essere utilizzato con cautela in pazienti che presentano lesioni a tendenza emorragica (in particolare a livello gastrointestinale ed intraoculare).

I pazienti devono essere informati che bloccare il sanguinamento durante il trattamento con il clopidogrel (in monoterapia o in associazione ad ASA) potrebbe richiedere un tempo maggiore e che devono segnalare al medico qualsiasi tipo di sanguinamento insolito (per sede o durata).

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

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

##### *Emofilia acquisita*

L'emofilia acquisita è stata riportata in seguito all'uso di clopidogrel. In caso di confermato isolato prolungamento del Tempo di Tromboplastina Parziale attivata (aPTT) con o senza emorragia in atto, l'emofilia acquisita dovrebbe essere presa in considerazione. Pazienti con una diagnosi confermata di emofilia acquisita devono essere gestiti e trattati da medici specialisti. Il trattamento con clopidogrel deve essere interrotto.

##### *Ictus ischemico recente*

In considerazione della mancanza di dati, l'uso di clopidogrel non può essere raccomandato nei primi 7 giorni successivi a un ictus ischemico acuto.

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

Farmacogenetica: quando clopidogrel viene somministrato alle dosi raccomandate 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 da CYP2C19, si prevede che l'utilizzo di medicinali che inibiscono l'attività di questo enzima determini livelli plasmatici ridotti del metabolita attivo del clopidogrel. La rilevanza clinica di questa interazione non è certa. Per precauzione, l'uso concomitante di medicinali che inibiscono debolmente o fortemente il CYP2C19 deve essere scoraggiato (vedere paragrafo 4.5 per un elenco degli inibitori di 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 allergiche crociate tra 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 provocare reazioni allergiche da moderate a gravi come 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. Si consiglia di monitorare i segni di ipersensibilità in pazienti con un'allergia nota alle tienopiridine.

#### *Insufficienza renale*

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

#### *Insufficienza epatica*

L'esperienza nei pazienti che presentano epatopatia moderata con possibile diatesi emorragica è limitata. Il clopidogrel deve quindi essere usato con cautela in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

#### *Intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi, malassorbimento di glucosio-galattosio*

Clopidogrel Actavis contiene lattosio. I pazienti che presentano rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o un malassorbimento di glucosio-galattosio non devono prendere questo medicinale.

#### *Lecitina*

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

Il contenitore per compresse contiene essiccante che non deve essere ingerito.

### **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 concomitante di clopidogrel e anticoagulanti orali non è raccomandata poiché può aumentare l'intensità del sanguinamento (vedere paragrafo 4.4). Anche se la somministrazione di clopidogrel 75 mg/die non ha 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 di effetti indipendenti sull'emostasi.

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

*Acido acetilsalicilico (ASA):* l'ASA non modifica l'inibizione, mediata da clopidogrel, dell'aggregazione piastrinica indotta dall'ADP, ma il clopidogrel ha potenziato l'effetto dell'ASA sull'aggregazione piastrinica indotta da collagene. Tuttavia, la somministrazione concomitante di 500 mg di ASA due volte al giorno per un giorno non ha dimostrato di aumentare in modo significativo il prolungamento del tempo di sanguinamento indotto dall'assunzione di clopidogrel. Un'interazione farmacodinamica tra il clopidogrel e l'acido acetilsalicilico è possibile, con conseguente aumentato rischio di sanguinamento. Pertanto, l'uso concomitante deve essere attuato con cautela (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia, il clopidogrel e l'ASA sono stati somministrati insieme per un periodo fino a un anno (vedere paragrafo 5.1).

*Eparina:* in uno studio clinico condotto su soggetti sani, la somministrazione di clopidogrel non ha reso necessaria alcuna modifica della dose di eparina e non ha alterato l'effetto dell'eparina sulla coagulazione. La somministrazione concomitante di eparina non ha avuto alcun effetto sull'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta dal clopidogrel. Un'interazione farmacodinamica tra clopidogrel ed eparina è possibile, con conseguente aumento del rischio di sanguinamento. Pertanto, l'uso concomitante deve essere attuato con cautela (vedere paragrafo 4.4).

*Trombolitici:* la sicurezza della somministrazione concomitante di clopidogrel, farmaci trombolitici fibrino- o non fibrino-specifici ed eparine è stata valutata in pazienti con infarto del miocardio acuto. L'incidenza di eventi emorragici clinicamente significativi è risultata analoga a quella osservata somministrando farmaci trombolitici ed eparina in concomitanza con ASA (vedere paragrafo 4.8).

*FANS:* in uno studio clinico condotto in volontari sani, la somministrazione concomitante di clopidogrel e naprossene ha aumentato il sanguinamento gastrointestinale occulto. Tuttavia, in considerazione della mancanza di studi di interazione con altri FANS, non è al momento chiaro se sussista un rischio aumentato di sanguinamento gastrointestinale con tutti i FANS. Occorre pertanto esercitare cautela nel somministrare in concomitanza FANS, inclusi gli inibitori della Cox-2, e clopidogrel (vedere paragrafo 4.4).

*Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI):* dal momento che gli SSRI influenzano l'attivazione piastrinica e aumentano il rischio di sanguinamento, la somministrazione concomitante di SSRI con clopidogrel deve essere effettuata con cautela.

*Altre terapie concomitanti*

Poiché il clopidogrel è metabolizzato nel suo metabolita attivo in parte dal CYP2C19, si prevede che l'utilizzo di farmaci che inibiscono l'attività di questo enzima determini livelli ridotti del metabolita attivo del clopidogrel. La rilevanza clinica di questa interazione non è certa. Per precauzione l'uso concomitante di medicinali che inibiscono moderatamente o fortemente il CYP2C19 deve essere scoraggiato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

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

#### *Inibitori della pompa protonica (IPP)*

La somministrazione di omeprazolo, alla dose singola di 80 mg/die, e di clopidogrel sia contemporanea che a distanza di 12 ore l'una dall'altro, 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 con clopidogrel l'esomeprazolo 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 contemporaneo 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 ci sono evidenze che altri medicinali che riducono l'acidità gastrica quali gli antiH2 o gli antiacidi interferiscano con l'attività antiaggregante piastrinica di clopidogrel.

*Altri medicinali:* Sono stati condotti diversi altri studi clinici con il clopidogrel e altri medicinali somministrati in concomitanza per valutare le potenziali interazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche.

Non sono emerse interazioni farmacodinamiche clinicamente significative quando il clopidogrel veniva somministrato in concomitanza con l'atenololo, la nifedipina da soli o in associazione. Inoltre, l'attività farmacodinamica di clopidogrel non è risultata influenzata significativamente dalla somministrazione concomitante di fenobarbital o estrogeni.

La farmacocinetica della digossina o della teofillina non è risultata alterata dalla somministrazione concomitante del clopidogrel. Gli antiacidi non hanno modificato l'entità dell'assorbimento del clopidogrel.

I dati emersi dallo studio CAPRIE indicano che fenitoina e tolbutamide, metabolizzati dal CYP2C9 possono essere co-somministrati con 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 glucuronide 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).

A parte le informazioni specifiche sulle interazioni farmacologiche sopra illustrate, non sono stati condotti studi di interazione con il clopidogrel e alcuni medicinali comunemente somministrati a pazienti affetti da patologia aterotrombotica. Tuttavia, ai pazienti arruolati negli studi clinici sul clopidogrel è stata somministrata un'ampia gamma di medicinali concomitanti, tra cui diuretici, beta-bloccanti, ACE inibitori, calcio antagonisti, ipocolesterolemizzanti, vasodilatatori coronarici, antidiabetici (inclusa l'insulina), antiepilettici e antagonisti GPIIb/IIIa, senza evidenza di interazioni avverse clinicamente significative.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### *Gravidanza*

Non essendo disponibili dati clinici sull'esposizione al clopidogrel durante la gravidanza, è preferibile, come misura precauzionale, non utilizzare il clopidogrel durante la gravidanza.

Gli studi condotti sull'animale non hanno indicato effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

##### *Allattamento*

Non è noto se il clopidogrel sia escreto nel latte umano. Negli studi condotti sull'animale è stata osservata l'escrezione di clopidogrel nel latte materno. Come misura precauzionale, l'allattamento al seno non deve essere proseguito durante il trattamento con Clopidogrel Actavis.

##### *Fertilità*

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

#### **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 44.000 pazienti che hanno partecipato a studi clinici che hanno incluso più di 12.000 pazienti trattati per 1 o più anni.

Complessivamente, nello studio CAPRIE il clopidogrel 75 mg/die è risultato comparabile all'ASA 325 mg/die, indipendentemente da età, sesso e razza. Di seguito sono discusse le reazioni avverse clinicamente rilevanti osservate negli studi CAPRIE, CURE, CLARITY e COMMIT e ACTIVE-A. Oltre all'esperienza acquisita negli studi clinici, vi è stata anche la segnalazione spontanea di reazioni avverse.

Il sanguinamento rappresenta la reazione più comunemente riferita sia negli studi clinici sia nell'esperienza post-marketing, in cui è stato maggiormente segnalato nel primo mese di trattamento.

Nello studio CAPRIE, condotto in pazienti trattati con clopidogrel o ASA, l'incidenza complessiva di ogni tipo di sanguinamento è stata del 9,3%. L'incidenza degli episodi gravi è stata simile per clopidogrel e per ASA.

Nello studio *CURE*, non si è verificato alcun eccesso di sanguinamenti maggiori con clopidogrel + ASA nei 7 giorni successivi ad intervento di bypass coronarico in pazienti che avevano interrotto la terapia per più di cinque giorni prima dell'intervento chirurgico. Nei pazienti che hanno proseguito la terapia nei cinque giorni precedenti l'intervento di bypass, il tasso di eventi è stato del 9,6% per clopidogrel + ASA e del 6,3% per placebo + ASA.

Nello studio *CLARITY* è stato rilevato un incremento complessivo degli episodi di sanguinamento nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA *verso il gruppo placebo + ASA*. L'incidenza degli episodi di sanguinamento maggiore è risultata analoga nei due gruppi. Questo dato è risultato coerente in tutti i sottogruppi di pazienti definiti in base a caratteristiche basali e tipo di terapia (con fibrinolitici o con eparina).

Nello studio *COMMIT* il tasso complessivo di eventi di sanguinamento maggiore non cerebrale o sanguinamento cerebrale è stato basso e simile in entrambi i gruppi.

Nello studio *ACTIVE-A*, il tasso di emorragie maggiori è risultato maggiore nel gruppo clopidogrel + ASA rispetto al gruppo placebo + ASA (6,7% versus 4,3%). Il sanguinamento maggiore è stato per lo più di origine extracranico in entrambi i gruppi (5,3% nel gruppo clopidogrel + ASA; 3,5% nel gruppo placebo + ASA), soprattutto dal tratto gastrointestinale (3,5% vs 1,8%). C'è stato un eccesso di sanguinamento intracranico nel gruppo di trattamento clopidogrel + ASA rispetto al gruppo placebo + ASA (1,4% versus 0,8%, rispettivamente). Non c'era una differenza statisticamente significativa nei tassi di sanguinamenti fatali (1,1% nel gruppo clopidogrel + ASA e 0,7% nel gruppo placebo + ASA) e di ictus emorragico (0,8% e lo 0,6%, rispettivamente) tra i gruppi.

#### *Tabella delle reazioni avverse*

Nella tabella seguente sono presentate le reazioni avverse che si sono verificate nel corso degli studi clinici o che sono state segnalate spontaneamente. La frequenza è definita in base alle seguenti convenzioni:

Comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )

Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ )

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classificazione organo-sistemica, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

| <b>Classificazione sistemica organica</b> | <b>Comune</b> | <b>Non comune</b>                             | <b>Raro</b>                                     | <b>Molto raro<br/>Non nota</b>   |
|---|---------------|---|---|--|
| Patologie del sistema emolinfopoietico    |               | Trombocitopenia<br>leucopenia,<br>eosinofilia | Neutropenia,<br>inclusa<br>neutropenia<br>grave | Porpora trombotica<br>trombocitopenica (PTT)<br>(vedere paragrafo 4.4),<br>anemia aplastica,<br>pancitopenia,<br>agranulocitosi,<br>trombocitopenia grave,<br>emofilia acquisita Tipo A,<br>granulocitopenia, anemia |
| Disturbi del sistema immunitario          |               |   |   | Malattia da siero,<br>reazioni anafilattoidi,<br>reazioni  |



|   |  |   |                            |   |
|---|--|---|----------------------------|---|
|   |  |   |                            | anafilatoidi, reazione crociata di ipersensibilità tra le tienopiridine (come ticlopidina, prasugrel) (vedere paragrafo 4.4)*   |
| Disturbi psichiatrici                             |  |   |                            | Allucinazioni, confusione   |
| Patologie del sistema nervoso                     |  | Sanguinamento intracranico (sono stati riferiti alcuni casi con esito letale) cefalea, parestesia, capogiri |                            | Alterazione del gusto   |
| Patologie dell'occhio                             |  | Sanguinamento degli occhi (congiuntivale oculare, retinico)   |                            |   |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto           |  |   | Vertigini                  |   |
| Patologie vascolari                               | Ematoma  |   |                            | Emorragia grave, emorragia da ferita chirurgica, vasculite, ipotensione   |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Epistassi  |   |                            | Sanguinamento delle vie respiratorie (emottisi, emorragia polmonare), broncospasmo, polmonite interstiziale, polmonite eosinofila <sup>3</sup>  |
| Patologie gastrointestinali                       | Emorragia gastrointestinale, diarrea, dolore addominale, dispepsia | Ulcere gastriche e duodenali, gastrite, vomito, nausea, stipsi, flatulenza                                  | Emorragia retroperitoneale | Emorragia gastrointestinale e retroperitoneale con esito letale, pancreatite, colite (inclusa colite ulcerosa o linfocitaria), stomatite  |
| Patologie epatobiliari                            |  |   |                            | Insufficienza epatica acuta, epatite, anomalie nei test di funzionalità epatica   |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo   | Ecchimosi  | Rash, 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, rash da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), rash eritematoso |

|  |                                      |   |              |  |
|--|--------------------------------------|---|--------------|--|
|  |                                      |   |              | o esfoliativo, orticaria, eczema, lichene planus                         |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella                    |                                      |   | Ginecomastia |  |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo        |                                      |   |              | Sanguinamento muscoloscheletrico (emartrosi) artrite, artralgia, mialgia |
| Patologie renali e urinarie  |                                      | Ematuria  |              | Glomerulonefrite, aumento della creatinina ematica                       |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Sanguinamento nel punto di iniezione |   |              | Febbre   |
| Esami diagnostici  |                                      | Prolungamento del tempo di sanguinamento, riduzione della conta dei neutrofili, riduzione della conta piastrinica |              |  |

\*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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Il sovradosaggio in seguito a somministrazione di clopidogrel può determinare un tempo di sanguinamento prolungato, con conseguenti complicanze emorragiche. Se si osserva sanguinamento, si deve istituire una terapia idonea. Non è stato trovato alcun antidoto all'attività farmacologica di clopidogrel. Se è necessaria una correzione tempestiva del tempo di sanguinamento prolungato, una trasfusione di piastrine potrebbe invertire gli effetti del clopidogrel.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiaggreganti piastrinici esclusa eparina, codice ATC: B01AC 04.

#### *Meccanismo d'azione*

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 in modo selettivo il legame tra adenosina difosfato (ADP) e il suo recettore piastrinico P2Y<sub>12</sub> e la successiva attivazione del complesso glicoproteico GPIIb/IIIa mediata dall'ADP, inibendo di conseguenza l'aggregazione piastrinica. A causa del legame irreversibile, l'effetto sulle piastrine esposte perdura per la loro restante vita (circa 7-10 giorni) e il ripristino della normale funzione piastrinica avviene a una velocità proporzionale al ricambio piastrinico. L'aggregazione piastrinica indotta da agonisti diversi dall'ADP è inibita anche mediante blocco dell'amplificazione dell'attivazione piastrinica esercitata dal rilascio di ADP.

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

#### *Effetti farmacodinamici*

Dosi ripetute di 75 mg al giorno hanno determinato un'inibizione sostanziale dell'aggregazione piastrinica ADP-indotta già dal primo giorno; tale inibizione è aumentata progressivamente e ha raggiunto lo stato stazionario tra il Giorno 3 e il Giorno 7. Allo stato stazionario, il livello medio di inibizione osservato con la dose di 75 mg al giorno è risultato compreso tra 40 - 60%. L'aggregazione piastrinica e il tempo di sanguinamento sono ritornati gradualmente ai valori basali, generalmente entro 5 giorni dalla sospensione del trattamento.

#### *Efficacia e sicurezza clinica*

La sicurezza e l'efficacia di clopidogrel sono state valutate in 5 studi in doppio cieco che hanno coinvolto più di 88.000 pazienti: lo studio CAPRIE, che ha confrontato clopidogrel e ASA, e gli studi CURE, CLARITY, COMMIT e *ACTIVE-A*, che hanno confrontato clopidogrel e placebo; entrambi i medicinali sono stati somministrati in associazione con ASA e altra terapia standard.

#### *Infarto del miocardio recente (IM), ictus recente o arteriopatia periferica accertata*

Lo studio CAPRIE ha incluso 19.185 pazienti con aterotrombosi manifestatasi come recente infarto del miocardio (< 35 giorni), recente ictus ischemico (tra 7 giorni e 6 mesi) o arteriopatia periferica accertata (PAD). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere clopidogrel 75 mg/die o ASA 325 mg/die e sono stati seguiti per 1-3 anni. Nel sottogruppo colpito da infarto del miocardio, la maggior parte dei pazienti ha ricevuto ASA per i primi giorni successivi all'infarto del miocardio acuto.

Il clopidogrel ha ridotto significativamente l'incidenza di nuovi eventi ischemici (endpoint combinato di infarto del miocardio, 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%: 0,2-16,4]; p = 0,045), che corrispondono, per ogni 1000 pazienti trattati per 2 anni, a 10 [IC: 0-20] pazienti supplementari cui è stato evitato un nuovo evento ischemico. L'analisi della mortalità totale come endpoint secondario non ha mostrato alcuna differenza significativa tra il clopidogrel (5,8%) e l'ASA (6,0%).

In un'analisi di sottogruppi eseguita per patologia qualificante (infarto del miocardio, ictus ischemico e PAD) il beneficio è apparso più consistente (conseguendo una significatività statistica a p = 0,003) nei pazienti arruolati per PAD (specialmente quelli che presentavano anche un'anamnesi di infarto del miocardio) (RRR = 23,7%; IC: 8,9-36,2) e meno consistente (non significativamente diverso dall'ASA) nei pazienti colpiti da ictus (RRR = 7,3%; IC: -5,7-18,7 [p = 0,258]). Nei pazienti arruolati nello studio soltanto in virtù di un recente infarto del miocardio, il clopidogrel ha dato un beneficio numericamente inferiore, ma non statisticamente diverso dall'ASA (RRR = -4,0%; IC: -22,5-11,7 [p = 0,639]). In aggiunta,

un'analisi di sottogruppi per età ha suggerito che il beneficio del clopidogrel in pazienti di età superiore ai 75 anni è stato inferiore rispetto ai pazienti di età  $\leq 75$  anni.

Poiché lo studio CAPRIE non è stato dimensionato per valutare l'efficacia nei singoli sottogruppi, non è chiaro se le differenze in termini di riduzione del rischio relativo delle diverse patologie qualificanti siano reali, oppure siano ascrivibili al caso.

#### *Sindrome coronarica acuta*

Lo studio *CURE* è stato condotto su 12.562 pazienti con sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q), che avevano presentato l'inizio del loro più recente episodio di dolore toracico o sintomi coerenti con ischemia nelle 24 ore precedenti. I pazienti dovevano presentare o modificazioni ECG compatibili con nuova ischemia o elevazione degli enzimi cardiaci o della troponina I o T almeno 2 volte il limite superiore della norma. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con clopidogrel (dose di carico 300 mg seguita da 75 mg/die, N=6259) o con placebo (N=6303), entrambi somministrati in associazione con ASA (75-325 mg una volta al giorno) e altre terapie standard. I pazienti sono stati trattati fino ad un anno. Nello studio *CURE*, 823 pazienti (6,6%) hanno ricevuto una terapia concomitante di antagonisti dei recettori GPIIb/IIIa. Eparina è stata somministrata in più del 90% dei pazienti e la relativa percentuale di sanguinamento tra clopidogrel e placebo non è stata significativamente influenzata dalla terapia concomitante con eparina.

Il numero di pazienti che ha manifestato l'endpoint primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, o ictus) è stato di 582 (9,3%) nel gruppo trattato con clopidogrel e di 719 (11,4%) nel gruppo trattato con placebo, con una riduzione del rischio relativo del 20% (IC 95% da 10% a 28%;  $p=0,00009$ ) per il gruppo clopidogrel (17% di riduzione del rischio relativo quando i pazienti sono stati trattati in modo conservativo, 29% quando sono stati sottoposti a angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA) con o senza stent e 10% quando sono stati sottoposti a innesto di bypass aortocoronarico (CABG). Sono stati prevenuti nuovi eventi cardiovascolari (endpoint primario) con una riduzione del rischio relativo del 22% (IC: da 8,6 a 33,4), 32% (IC: da 12,8 a 46,4), 4% (IC: da -26,9 a 26,7), 6% (IC: da -33,5 a 34,3) e 14% (IC: da -31,6 a 44,2), durante gli intervalli dello studio 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 e 9-12 mesi, rispettivamente. Pertanto, oltre a 3 mesi di trattamento, il beneficio osservato nel gruppo clopidogrel + ASA non era ulteriormente aumentato mentre il rischio di emorragia persisteva (vedere paragrafo 4.4).

L'uso di clopidogrel nel *CURE* era associato con una diminuzione della necessità di un trattamento trombolitico (RRR = 43,3%; IC: da 24,3% a 57,5%) e inibitori di GPIIb/IIIa (RRR = 18,2%; IC: 6,5%, 28,3%).

Il numero di pazienti che ha manifestato l'endpoint co-primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus o ischemia refrattaria) è stato di 1.035 (16,5%) nel gruppo trattato con clopidogrel e di 1.187 (18,8%) nel gruppo trattato con placebo, con una riduzione del rischio relativo del 14% (IC 95% da 6% a 21%,  $p=0,0005$ ) per il gruppo trattato con clopidogrel. Questo beneficio è stato principalmente determinato da una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza dell'infarto miocardico [287 (4,6%) nel gruppo trattato con clopidogrel e 363 (5,8%) nel gruppo trattato con placebo]. Non si è osservato nessun effetto sulla percentuale di riospedalizzazione per angina instabile.

I risultati ottenuti nelle popolazioni con caratteristiche differenti (per es. angina instabile o infarto miocardico senza onde Q, livelli di rischio basso o alto, diabete, necessità di rivascularizzazione, età, sesso, ecc.) si sono rivelati coerenti con i risultati dell'analisi primaria. In particolare, in un'analisi a posteriori in 2.172 pazienti (17% della popolazione totale dello studio *CURE*) che erano stati sottoposti a posizionamento di stent (Stent-*CURE*), i dati hanno mostrato una significativa RRR del 26,2% a favore di clopidogrel rispetto a placebo per l'endpoint co-primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus) ed una significativa RRR del 23,9% per il secondo endpoint co-primario (morte cardiovascolare,

infarto miocardico, ictus o ischemia refrattaria). Inoltre, il profilo di sicurezza di clopidogrel in questo sottogruppo di pazienti non ha evidenziato particolari problemi. Pertanto, i risultati ottenuti da questo sottogruppo sono in linea con i risultati complessivi dello studio.

Il beneficio osservato con clopidogrel si è dimostrato indipendente dall'utilizzo di altre terapie cardiovascolari in acuto e a lungo termine (come eparina/EBPM, antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa, farmaci ipolipemizzanti, beta bloccanti, e ACE inibitori). L'efficacia di clopidogrel è risultata indipendente dalla dose di ASA (75-325 mg una volta al giorno).

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

Lo studio *CLARITY* ha arruolato 3.491 pazienti che si presentavano entro 12 ore dall'esordio di un IM con innalzamento del tratto ST ed erano candidati alla terapia trombolitica. I pazienti hanno ricevuto clopidogrel (dose di carico di 300 mg, seguita da 75 mg/die, n=1.752) oppure placebo (n=1.739), entrambi in associazione con ASA (dose di carico da 150 a 325 mg, seguita da 75-162 mg/die), un farmaco fibrinolitico e, laddove necessario, eparina. I pazienti sono stati osservati per 30 giorni. L'endpoint primario era rappresentato dalla comparsa di uno dei seguenti eventi: occlusione dell'arteria correlata all'infarto, riscontrabile all'angiografia pre-dimissione, oppure la morte, oppure una recidiva di IM prima della coronarografia. Per i pazienti che non sono stati sottoposti a coronarografia, l'endpoint primario era rappresentato da morte o recidiva di IM entro il giorno 8 oppure entro la dimissione dall'ospedale. La popolazione dei pazienti includeva il 19,7% di donne e il 29,2% di pazienti di età  $\geq 65$  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.

L'incidenza dell'endpoint primario è stata del quindici per cento (15,0%) nei pazienti del gruppo trattato con clopidogrel e del 21,7% nei pazienti del gruppo placebo, con una riduzione assoluta del 6,7% ed una riduzione del rischio del 36 % a favore di clopidogrel (95% CI: 24, 47%;  $p < 0,001$ ), principalmente correlata ad una riduzione delle occlusioni delle arterie correlate all'infarto. Tale beneficio è stato coerente in tutti i sottogruppi prespecificati inclusi i sottogruppi per età e sesso, localizzazione dell'infarto e tipo di fibrinolitico o eparina utilizzati.

Lo studio *COMMIT* con disegno fattoriale 2x2 ha arruolato 45.852 pazienti che si presentavano entro le 24 ore dall'inizio dei sintomi di sospetto IM, con il supporto di anomalie all'ECG (ad es. innalzamento del tratto ST, abbassamento del tratto ST oppure blocco di branca sinistro). I pazienti hanno ricevuto clopidogrel (75 mg/die, n=22.961) oppure placebo (n=22.891), in associazione con ASA (162 mg/die), per 28 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale. Gli endpoints co-primari erano morte da qualsiasi causa e la prima comparsa di re-infarto, ictus o morte. La popolazione ha incluso il 27,8% di donne, il 58,4% di pazienti di età  $\geq 60$  anni (26%  $\geq 70$  anni) e il 54,5% di pazienti ha ricevuto fibrinolitici. Clopidogrel ha ridotto in modo significativo del 7% ( $p = 0,029$ ) il rischio relativo di morte da qualsiasi causa, e del 9% ( $p = 0,002$ ) il rischio relativo della combinazione di re-infarto, ictus o morte, con una riduzione assoluta dello 0,5% e dello 0,9%, rispettivamente. Tale beneficio è stato coerente per età, sesso e utilizzo o meno di fibrinolitici ed è stato osservato già nelle prime 24 ore.

#### *Fibrillazione atriale*

Gli studi *ACTIVE-W* e *ACTIVE-A*, studi distinti facenti parte del programma *ACTIVE*, hanno incluso pazienti affetti da fibrillazione atriale (FA) che possedevano almeno un fattore di rischio per eventi vascolari. Sulla base dei criteri di arruolamento, i medici hanno incluso i pazienti nello studio *ACTIVE-W* se questi ultimi risultavano eleggibili al trattamento con antagonisti della vitamina K (AVK) (come warfarin). Lo studio *ACTIVE-A* ha incluso pazienti che non potevano ricevere il trattamento con AVK perché non erano idonei o non erano propensi a sottoporsi al trattamento.

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

Lo studio *ACTIVE-A* ( $n=7.554$ ) è uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha confrontato clopidogrel 75mg/die + ASA ( $N=3.772$ ) con placebo + ASA ( $N=3.782$ ). La dose raccomandata di ASA era di 75-100 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 55-74 anni e diabete mellito che richiedeva una terapia farmacologica
  - pregresso IM documentato o malattia coronarica documentata; o in trattamento per ipertensione sistemica; o pregresso ictus, attacco ischemico transitorio (TIA) o embolia sistemica non a carico del SNC; o disfunzione ventricolare sinistra con frazione di eiezione del ventricolo sinistro  $<45\%$ ; o documentata arteriopatia 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  $< 50 \times 10^9/l$ ); richiesta di clopidogrel o anticoagulanti orali (OAC); o intolleranza a uno dei due componenti.

Il settantatre per cento (73%) dei pazienti arruolati nello studio *ACTIVE-A* non era idoneo ad assumere un AVK in seguito a valutazione medica, incapacità di conformarsi al monitoraggio dell'INR (International Normalised Ratio), predisposizione a cadere o a subire un trauma cranico, o rischio specifico di sanguinamento; per il 26% dei pazienti la decisione del medico si basava sulla riluttanza del paziente ad assumere un AVK.

Il 41,8% della popolazione in studio era rappresentato da donne. L'età media era 71 anni, il 41,6% dei pazienti era di età  $\geq 75$  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 25,4% con statine.

Il numero di pazienti che ha raggiunto l'endpoint primario (tempo al primo episodio di ictus, IM, embolia sistemica non a carico del SNC o morte vascolare) è stato di 832 pazienti (22,1%) nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA e di 924 pazienti (24,4%) nel gruppo trattato con placebo + ASA (riduzione del rischio relativo dell'11,1%; 95% CI 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 dose escalation su 86 neonati o bambini fino a 24 mesi di età a rischio di trombosi (*PICCOLO*), clopidogrel è stato valutato a dosi consecutive di 0,01, 0,1 e 0,2 mg / kg nei neonati e nei bambini e 0,15 mg / kg solo nei neonati. La dose di 0,2 mg / kg ha raggiunto un'inibizione percentuale media del 49,3% (5  $\mu$ M aggregazione piastrinica indotta da 5  $\mu$ M ADP), che era paragonabile a quella degli adulti in trattamento con 75 mg / die di clopidogrel.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli (*CLARINET*), 906 pazienti pediatriche (neonati e nei bambini), con cardiopatia congenita cianotica palliativa con uno shunt sistemico polmonare arteriosa sono stati randomizzati per ricevere 0,2 mg / kg di clopidogrel ( $n = 467$ ) o di placebo ( $n = 439$ ) con terapia di base concomitante fino al momento della seconda fase di chirurgia. Il tempo medio tra palliazione shunt e la prima somministrazione del medicinale in studio è stata di 20 giorni. Circa l'88%

dei pazienti ha ricevuto in concomitanza ASA (range di 1-23 mg / kg / die). Non c'era differenza significativa tra i gruppi nell'endpoint primario composito di morte, trombosi dello shunt o interventi cardiaco-correlati 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 vi era alcuna differenza significativa nella velocità di sanguinamento tra i gruppi. Nel follow-up della sicurezza a lungo termine di questo studio, 26 pazienti con shunt ancora a posto ad un anno di età hanno ricevuto clopidogrel fino a 18 mesi di età. Nessun nuovo problema di sicurezza è stato notato nel corso di questo lungo periodo di follow-up.

Il *CLARINET* e gli studi *PICOLO* sono stati condotti utilizzando una soluzione costituita da clopidogrel. In uno studio di biodisponibilità relativa negli adulti, la soluzione costituita da clopidogrel ha mostrato una misura simile e tasso di assorbimento leggermente più elevato del principale metabolita (inattivo) rispetto alla compressa autorizzata.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo dose orale singola e ripetuta di 75 mg al giorno, il clopidogrel mostra un rapido assorbimento. I livelli plasmatici di picco medi di clopidogrel immodificato (circa 2,2-2,5 ng/ml dopo una singola dose orale di 75 mg) sono stati conseguiti circa 45 minuti dopo la somministrazione. Sulla base dell'escrezione urinaria dei metaboliti del clopidogrel, l'assorbimento è pari almeno al 50%.

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

Il clopidogrel è ampiamente metabolizzato dal fegato. *In vitro* e *in vivo*, il clopidogrel è metabolizzato secondo due principali vie metaboliche: una mediata dalle esterasi, che determina idrolisi nel suo derivato inattivo acido carbossilico (85% dei metaboliti circolanti), e una mediata da molteplici citocromi P450. Il clopidogrel è metabolizzato inizialmente nel metabolita intermedio 2-oxo-clopidogrel. Il successivo metabolismo del metabolita intermedio 2-oxo-clopidogrel determina la formazione del metabolita attivo, un derivato tiolico di 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 metabolita tiolico che è stato isolato *in vitro* si lega rapidamente e irreversibilmente ai recettori piastrinici, con conseguente inibizione dell'aggregazione piastrinica.

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

### Eliminazione

Nell'uomo dopo la somministrazione di una dose orale di clopidogrel marcato con  $^{14}C$ , il 50% circa risulta escreto nelle urine e il 46% circa nelle feci nell'intervallo di 120 ore successivo alla somministrazione. Dopo una singola dose orale di 75 mg, il clopidogrel presenta un'emivita di circa 6 ore. L'emivita di eliminazione del principale metabolita circolante (inattivo) è stata di 8 ore dopo somministrazione singola e ripetuta.

### Farmacogenetica

Il CYP2C19 è coinvolto nella formazione sia del metabolita attivo sia del metabolita intermedio 2-oxo-clopidogrel. La farmacocinetica e del metabolita attivo di clopidogrel, gli effetti antiaggreganti piastrinici determinati mediante test di aggregazione piastrinica ex vivo, si differenziano in base al genotipo di CYP2C19. L'allele CYP2C19\*1 è responsabile di un metabolismo pienamente funzionante 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 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 possiederà 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, estensivo, intermedio e lento), ha valutato le risposte farmacocinetiche e antiplastriniche 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, estensivi ed intermedi. Nei soggetti metabolizzatori lenti, l'esposizione al metabolita attivo è diminuita del 63-71% rispetto ai metabolizzatori estensivi. 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 estensivi 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 µM ADP) era diminuita con differenze nell'IPA del 5,9% e del 21,4% rispettivamente in confronto ai metabolizzatori estensivi.

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=2.721), CHARISMA (n=2.428), CLARITY-TIMI 28 (N=227), TRITON-TIMI 38 (N=1.477) e ACTIVE-A (n=601), ed un certo numero di studi di coorte pubblicati.

Nello studio TRITON-TIMI 38 ed in 3 studi di coorte (Collet, Sibbing, Giusti) il gruppo combinato di pazienti metabolizzatori sia intermedi che lenti ha riportato una incidenza maggiore di eventi cardiovascolari (morte, infarto del miocardio e ictus) o trombosi da stent rispetto ai metabolizzatori estensivi.

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 estensivi.

Negli studi CURE, 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 farmacologia 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 dell'aggregazione piastrinica indotta da ADP era più bassa (25%) di quella osservata in soggetti sani, tuttavia il prolungamento del tempo di sanguinamento era simile a quello osservato in soggetti sani che avevano ricevuto 75 mg/die di clopidogrel. In aggiunta la tollerabilità clinica è stata buona in tutti i pazienti.

#### *Compromissione epatica*

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

#### *Razza*

La prevalenza degli alleli del CYP2C19 che danno luogo a un metabolismo di CYP2C19 intermedio e lento differisce a seconda della razza/etnia (vedere Farmacogenetica). Dalla letteratura, sono disponibili dati limitati nelle popolazioni asiatiche per la valutazione dell'implicazione clinica della genotipizzazione di questo CYP sugli eventi di esito clinico.

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

Nel corso degli studi non clinici condotti nel ratto e nel babuino gli effetti più frequentemente osservati sono stati alterazioni epatiche. Queste si sono manifestate a dosi che rappresentano almeno 25 volte l'esposizione osservata in uomini trattati alla dose clinica di 75 mg/die e sono state una conseguenza di un effetto sugli enzimi metabolici epatici. Non è stato osservato alcun effetto sugli enzimi epatici metabolici negli esseri umani trattati con clopidogrel alla dose terapeutica.

A dosi molto elevate è stata riferita nel ratto e nel babuino anche una scarsa tollerabilità gastrica (gastrite, erosioni gastriche e/o vomito) di clopidogrel.

Somministrando il clopidogrel per 78 settimane a topi e per 104 settimane a ratti a dosi fino a 77 mg/kg al giorno (che rappresentano almeno 25 volte l'esposizione osservata in esseri umani trattati alla dose clinica di 75 mg/die) non sono emerse evidenze di effetti cancerogeni.

Il clopidogrel è stato analizzato in una serie di studi di genotossicità *in vitro* e *in vivo* e non ha mostrato alcuna attività genotossica.

Non è stato rilevato alcun effetto di clopidogrel sulla fertilità di ratti di sesso maschile e femminile, né alcun effetto teratogeno nel ratto o nel coniglio. Quando somministrato a ratti che allattavano, il clopidogrel ha determinato un lieve ritardo nello sviluppo della prole. Studi specifici di farmacocinetica con clopidogrel radiomarcato hanno dimostrato che il composto originario o i suoi metaboliti sono escreti nel latte. Conseguentemente, non è possibile escludere un effetto diretto (lieve tossicità), né un effetto indiretto (bassa palatabilità).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa:*

Lattosio anidro  
Cellulosa microcristallina  
Crospovidone Tipo A  
Glicerolo dibeenato  
Talco

*Rivestimento della compressa:*

Alcol polivinilico  
Talco  
Macrogol 3350  
Lecitina (olio di soia) (E322)  
Titanio diossido (E171)  
Ferro ossido rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

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

*Confezioni:*

Blister: 10, 20, 28, 30, 50 x 1, 56, 60, 84, 98 e 100 compresse.  
Contenitori 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**

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

AIC n. 039640014 - Clopidogrel Actavis 75 mg - 10 compresse rivestite con film in blister AL/AL

AIC n. 039640026 - Clopidogrel Actavis 75 mg - 20 compresse rivestite con film in blister AL/AL

AIC n. 039640038 - Clopidogrel Actavis 75 mg - 28 compresse rivestite con film in blister AL/AL

AIC n. 039640040 - Clopidogrel Actavis 75 mg - 30 compresse rivestite con film in blister AL/AL

AIC n. 039640053 - Clopidogrel Actavis 75 mg – 50 x 1 compresse rivestite con film in blister AL/AL

AIC n. 039640065 - Clopidogrel Actavis 75 mg - 56 compresse rivestite con film in blister AL/AL

AIC n. 039640077 - Clopidogrel Actavis 75 mg - 60 compresse rivestite con film in blister AL/AL

AIC n. 039640089 - Clopidogrel Actavis 75 mg - 84 compresse rivestite con film in blister AL/AL

AIC n. 039640091 - Clopidogrel Actavis 75 mg - 98 compresse rivestite con film in blister AL/AL

AIC n. 039640103 - Clopidogrel Actavis 75 mg - 100 compresse rivestite con film in blister AL/AL

AIC n. 039640115 - Clopidogrel Actavis 75 mg - 100 compresse rivestite con film in contenitore HDPE

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

Data della prima autorizzazione: 29/03/2010

Data di rinnovo: 16/05/2016

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**