

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopidogrel Pensa 75 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa contiene 2,80 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compresse rivestite con film, rosa, rotonde, biconvesse con un diametro di circa 8,3 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- Pazienti affetti da infarto miocardico (da pochi giorni fino a meno di 35 giorni), ictus ischemico (da 7 giorni fino a meno di 6 mesi) o arteriopatia obliterante periferica comprovata.
- Pazienti 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).
 - sindrome coronarica acuta con innalzamento del tratto ST in associazione con ASA nei pazienti in terapia farmacologica candidati alla terapia trombolitica.

Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti ed 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 consiglia che la dose di ASA non sia superiore a 100 mg. La durata ottimale del trattamento non è stata formalmente stabilita. I dati degli studi clinici 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).

In caso di dimenticanza di una dose:

Entro 12 ore dopo l'orario previsto: i pazienti devono assumere la dose immediatamente e poi prendere la dose successiva all'orario regolarmente stabilito.

Per più di 12 ore: i pazienti devono assumere la dose successiva all'orario prestabilito e non devono 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 in pazienti con compromissione renale è limitata (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

L'esperienza terapeutica in pazienti con moderata disfunzione epatica che possono avere una diatesi emorragica è limitata (vedere paragrafo 4.4).

Metodo di somministrazione

Per uso orale.

Può essere assunto con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Compromissione epatica grave.
- Sanguinamento patologico in atto come ad es. in presenza di ulcera peptica o di emorragia intracranica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sanguinamento e disturbi ematologici

A causa del rischio di sanguinamento e di reazioni avverse di tipo ematologico, l'esecuzione di un esame emocromocitometrico e/o di altri esami appropriati, deve subito essere presa in considerazione ogni volta si presentino sintomi clinici che suggeriscono sanguinamento durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8). Così come per altri farmaci antiaggreganti piastrinici, il clopidogrel deve essere usato con cautela nei pazienti che possono essere a rischio di aumentato sanguinamento in seguito a trauma, chirurgia o altre condizioni patologiche e nei pazienti in trattamento con ASA, eparina, inibitori della glicoproteina IIb/IIIa o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) compresi gli inibitori della COX-2 o inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs), o forti induttori del CYP2C19 o altri farmaci associati a rischio di sanguinamento come la pentossifillina (vedere paragrafo 4.5). I pazienti devono essere accuratamente seguiti per individuare ogni segno di sanguinamento, compreso il sanguinamento occulto, in particolare durante le prime settimane di trattamento e/o dopo procedure cardiache invasive o interventi chirurgici. La somministrazione contemporanea di clopidogrel e anticoagulanti orali non è raccomandata dato che può determinare l'aumento dell'intensità dei sanguinamenti (vedere paragrafo 4.5).

Se un paziente deve sottoporsi ad intervento chirurgico elettivo per il quale un'attività antiaggregante piastrinica è temporaneamente non consigliabile, occorre interrompere l'uso di clopidogrel 7 giorni prima dell'intervento. Prima di essere sottoposti ad eventuale intervento chirurgico e prima di assumere un nuovo farmaco i pazienti devono avvisare il medico ed il dentista che sono in trattamento con il clopidogrel. Il

clopidogrel prolunga il tempo di sanguinamento e deve essere usato con cautela in pazienti che presentano lesioni a tendenza emorragica (particolarmente gastrointestinali e intraoculari).

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

Porpora Trombotica Trombocitopenica (PTT)

Molto raramente, in seguito all'uso di clopidogrel, talvolta dopo una breve esposizione, è stata segnalata porpora trombotica trombocitopenica (PTT). Questa è caratterizzata da trombocitopenia e anemia emolitica microangiopatica associata a o problemi neurologici, disfunzione renale o a febbre.

La PTT è una condizione potenzialmente fatale che richiede un trattamento immediato compresa la plasmaferesi.

Emofilia acquisita

Dopo l'uso di clopidogrel è stata riportata emofilia acquisita. In casi di prolungamento isolato del Tempo di Tromboplastina parziale attivata (aPTT) confermato con o senza sanguinamento, deve essere presa in considerazione un'emofilia acquisita. I pazienti con una diagnosi confermata di emofilia acquisita devono essere controllati e trattati da specialisti e il clopidogrel deve essere interrotto.

Recente ictus ischemico

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

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenetica: nei pazienti che sono deboli metabolizzatori del CYP2C19, il clopidogrel alle dosi raccomandate, dà origine a minore quantità di metabolita attivo di clopidogrel e ha minor effetto sulla funzionalità piastrinica. Sono disponibili dei tests per identificare il genotipo CYP2C19 di un paziente.

Poiché il clopidogrel viene metabolizzato nel suo metabolita attivo in parte da CYP2C19, si prevede che l'uso di medicinali che inibiscono l'attività di questo enzima causi una riduzione dei livelli del metabolita attivo di clopidogrel. La rilevanza clinica di questa interazione è incerta. A scopo precauzionale l'uso concomitante di forti o moderati inibitori del CYP2C19 deve essere scoraggiato (vedere il paragrafo 4.5 per un elenco degli inibitori di CYP2C19, vedere inoltre paragrafo 5.2).

Ci si attende che l'uso di medicinali che inducono l'attività di CYP2C19 porti un aumento dei livelli farmacologici del metabolita attivo di clopidogrel, e questo può potenziare il rischio di sanguinamento. A titolo precauzionale, l'uso concomitante di forti induttori del CYP2C19 deve essere scoraggiato (vedere paragrafo 4.5).

Substrati del CYP2C8

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

Reazioni crociate fra le tienopiridine

I pazienti devono essere valutati per la loro storia clinica di ipersensibilità ad un'altra tienopiridina (come ticlopidina, prasugrel) poiché una reattività allergica crociata è stata riportata tra le tienopiridine (vedere paragrafo 4.8).

Le tienopiridine possono causare reazioni allergiche da gravi a moderate come eruzione cutanea, angioedema, o reazioni crociate ematologiche come la trombocitopenia e la neutropenia. I pazienti che hanno sviluppato una precedente reazione allergica e/o una reazione ematologica a una tienopiridina possono avere un maggior rischio di sviluppare la stessa o un'altra reazione per un'altra tienopiridina. E' consigliato il monitoraggio dei sintomi di un'ipersensibilità in pazienti con allergia nota a una tienopiridina.

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

Anticoagulanti orali: la somministrazione contemporanea di clopidogrel e anticoagulanti orali non è raccomandata dato che può determinare l'aumento dell'intensità dei sanguinamenti (vedere paragrafo 4.4). Sebbene la somministrazione di clopidogrel 75 mg/die non modifica la farmacocinetica dell'S-warfarin o l'International Normalised Ratio (INR) in pazienti in terapia a lungo termine con warfarin, la cosomministrazione di clopidogrel con 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 nei pazienti che ricevono in concomitanza inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (vedere paragrafo 4.4).

Acido acetilsalicilico (ASA): l'ASA non modifica l'inibizione, mediata dal clopidogrel, dell'aggregazione piastrinica ADP-indotta; il clopidogrel però potenzia l'effetto di ASA sull'aggregazione piastrinica indotta dal collagene. Tuttavia, la somministrazione contemporanea di 500 mg di ASA due volte al giorno per un giorno, non ha ulteriormente prolungato in modo significativo il tempo di sanguinamento indotto dall'assunzione del clopidogrel. Tra il clopidogrel e l'acido acetilsalicilico è possibile un'interazione farmacodinamica, con un aumento del rischio di sanguinamento. Quindi l'uso concomitante deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia, il clopidogrel e l'ASA sono stati somministrati insieme per periodi fino a 1 anno (vedere paragrafo 5.1).

Eparina: in uno studio clinico condotto su soggetti sani, in seguito a somministrazione di clopidogrel non si è resa necessaria nessuna modifica della dose di eparina né è stato alterato l'effetto dell'eparina sulla coagulazione. La somministrazione contemporanea di eparina non ha avuto alcun effetto sull'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta dal clopidogrel. Tra il clopidogrel e l'eparina è possibile un'interazione farmacodinamica, con un aumento del rischio di sanguinamento. 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 ad 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).

Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina: visto che gli SSRI influenzano l'attivazione piastrinica e aumentano il rischio di sanguinamento, la contemporanea somministrazione di inibitori selettivi del reuptake di serotonina con il clopidogrel deve essere effettuata con cautela.

Altre terapie concomitanti:

Induttori del CYP2C19

Poiché clopidogrel è metabolizzato nel suo metabolita attivo in parte dal CYP2C19, ci si attende che l'uso di medicinali che inducono l'attività di questo enzima porti un aumento dei livelli farmacologici del metabolita attivo di clopidogrel.

La rifampicina induce fortemente il CYP2C19, determinando sia un aumento del livello del metabolita attivo di clopidogrel sia un'inibizione piastrinica, che in particolare può potenziare il rischio di sanguinamento. A titolo precauzionale, l'uso concomitante di forti induttori del CYP2C19 deve essere scoraggiato (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori del CYP2C19

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

Medicinali che sono inibitori forti o moderati del CYP2C19 includono omeprazolo ed esomeprazolo, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemide, voriconazolo, fluconazolo, ticlopidina, ciprofloxacina, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina ed efavirenz.

Inibitori di Pompa Protonica

La somministrazione di omeprazolo 80 mg/die sia in contemporanea al clopidogrel sia entro le 12 ore comprese tra la somministrazione dei due medicinali diminuisce l'esposizione al metabolita attivo del 45% (dose di carico) e del 40% (dose di mantenimento). La diminuzione era associata con una riduzione dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica del 39% (dose di carico) e del 21% (dose di mantenimento). Si prevede che l'esomeprazolo dia la stessa interazione con il clopidogrel.

Dati inconsistenti sulle implicazioni cliniche di questa interazione farmacocinetica (PK) / farmacodinamica (PD) in termini di eventi cardiovascolari maggiori sono stati riportati sia da studi osservazionali che da studi clinici. A scopo precauzionale, deve essere scoraggiata la concomitante somministrazione di omeprazolo o di esomeprazolo (vedere paragrafo 4.4.).

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

Non c'è evidenza che altri medicinali che riducono gli acidi dello stomaco quali gli H₂ bloccanti (eccetto la cimetidina che è un CYP2C19 inibitore) o gli antiacidi interferiscano con l'attività antiaggregante piastrinica del clopidogrel.

Terapia anti-retrovirale potenziata (ART)

I pazienti affetti da HIV trattati con terapie anti-retrovirali potenziate (ART) sono ad alto rischio di eventi vascolari.

Un'inibizione piastrinica significativamente ridotta è stata dimostrata nei pazienti con HIV trattati con ART potenziata con ritonavir o cobicistat. Sebbene la rilevanza clinica di questi risultati sia incerta, ci sono state segnalazioni spontanee di pazienti con infezione da HIV trattati con ART potenziata con ritonavir, che hanno avuto eventi ri-occlusivi dopo la disostruzione o hanno subito eventi trombotici in un programma di trattamento con clopidogrel utilizzando la dose di carico. L'inibizione piastrinica media può essere ridotta con l'uso concomitante di clopidogrel e ritonavir. Pertanto, l'uso concomitante di clopidogrel con terapie ART potenziate dovrebbe essere scoraggiato.

Altri medicinali: sono stati condotti molti altri studi clinici con il clopidogrel ed altri medicinali concomitanti per studiare potenziali interazioni di tipo farmacodinamico e farmacocinetico.

Non si sono osservate interazioni farmacodinamiche clinicamente rilevanti 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, o estrogeni.

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

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

Medicinali substrati del CYP2C8

Clopidogrel ha dimostrato di aumentare l'esposizione a 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).

Oltre alle informazioni descritte sopra sulle specifiche interazioni del medicinale, 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.

Come con altri inibitori orali del P2Y₁₂, la co-somministrazione di agonisti degli oppioidi potrebbe ritardare e ridurre l'assorbimento di clopidogrel presumibilmente a causa di uno svuotamento gastrico rallentato. La rilevanza clinica non è nota. Considerare l'uso di un antiaggregante piastrinico parenterale nei pazienti con sindrome coronarica acuta che richiedono la co-somministrazione di morfina o altri agonisti degli oppioidi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se il clopidogrel sia escreto nel latte materno 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 il clopidogrel.

Fertilità

Clopidogrel non ha mostrato di alterare la fertilità negli studi condotti sugli animali.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza del clopidogrel è stata valutata in più di 44.000 pazienti che hanno partecipato agli studi clinici, di cui oltre 12.000 trattati per 1 anno o più. Nello studio CAPRIE il clopidogrel 75 mg/die è risultato, nel complesso, comparabile all'ASA 325 mg/die indipendentemente dall'età, sesso e razza dei pazienti. Le reazioni avverse clinicamente rilevanti osservate negli studi CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT e ACTIVE-A sono discusse di seguito. In aggiunta all'esperienza degli studi clinici, sono state segnalate spontaneamente reazioni avverse.

Il sanguinamento è la reazione 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 simile per il clopidogrel e per l'ASA.

Nello studio CURE, non si è verificato eccesso di sanguinamenti maggiori con clopidogrel più ASA nei 7 giorni successivi ad intervento di bypass coronarico nei pazienti che hanno interrotto la terapia per più di 5 giorni prima dell'intervento. Nei pazienti che sono rimasti in terapia nei 5 giorni precedenti l'intervento di bypass, l'incidenza è stata del 9,6% per clopidogrel più ASA e del 6,3% per placebo più ASA.

Nello studio CLARITY, si è verificato un aumento complessivo di sanguinamenti nel gruppo trattato con clopidogrel più ASA rispetto al gruppo placebo più ASA. L'incidenza di sanguinamenti maggiori è risultata simile nei gruppi. Questo risultato è stato coerente nei sottogruppi di pazienti definiti sulla base delle caratteristiche al basale e per tipo di terapia fibrinolitica o eparinica.

Nello studio COMMIT, il tasso complessivo di sanguinamenti maggiori non cerebrali o di sanguinamenti cerebrali è risultato basso e simile nei due gruppi.

Nello studio ACTIVE-A il tasso di sanguinamenti maggiori è risultato più alto nel gruppo clopidogrel più ASA rispetto al gruppo placebo più ASA (6,7% versus 4,3%). Il sanguinamento maggiore è stato per lo più di origine extracranica in entrambi i gruppi (5,3% nel gruppo clopidogrel più ASA; 3,5% nel gruppo placebo più ASA), principalmente del tratto gastrointestinale (3,5% versus 1,8%). C'è stato un eccesso di emorragia intracranica nel gruppo trattato con clopidogrel più ASA rispetto al gruppo placebo più ASA (1,4% versus 0,8% rispettivamente). Non c'è stata differenza statisticamente significativa nei tassi di sanguinamento fatale (1,1% nel gruppo clopidogrel più ASA e 0,7% nel gruppo placebo più ASA) e ictus emorragico (0,8% e 0,6% rispettivamente tra i due gruppi).

A scanso di ogni dubbio, la sindrome coronarica acuta e il trattamento di combinazione con l'aspirina non sono indicazioni terapeutiche di Clopidogrel Pensa 75 mg compresse rivestite con film.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici o 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 ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di organi e sistemi, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione sistemica organica	Comune	Non comune	Raro	Molto raro, non nota*
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia.	Neutropenia, inclusa neutropenia grave.	Porpora trombotica trombocitopenica (PTT) (vedere paragrafo 4.4), anemia aplastica, pancitopenia, agranulocitosi, trombocitopenia grave, emofilia A acquisita granulocitopenia, anemia.
Patologie cardiache				Sindrome di Kounis (angina allergica vasospastica / infarto miocardico allergico) nel contesto di una reazione di ipersensibilità dovuta a clopidogrel *
Disturbi del sistema immunitario				Malattia da siero, reazioni anafilattoidi, reazione crociata di ipersensibilità tra le tienopiridine (come ticlopidina, prasugrel) (vedi paragrafo 4.4)*, sindrome insulinica autoimmune, che può portare a ipoglicemia severa, in particolare nei pazienti con sottotipo HLA DRA4 (più frequente nella popolazione giapponese)*
Disturbi psichiatrici				Allucinazioni, confusione.
Patologie del sistema nervoso		Sanguinamento intracranico (sono stati segnalati alcuni casi ad esito fatale), cefalea, parestesia, capogiri.		Alterazioni del gusto, ageusia
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, polmonite eosinofila.
Patologie	Emorragia	Ulcera gastrica e	Emorragia	Emorragia gastrointestinale e

gastrointestinali	gastrointestinale, diarrea, dolore addominale, dispepsia.	ulcera duodenale, gastrite, vomito, nausea, stipsi, flatulenza.	retroperitoneale.	retroperitoneale ad esito fatale, pancreatite, colite (compresa colite ulcerosa o infocitaria), 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, pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP)), 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 creatinemia.
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.		

*Informazione relativa a clopidogrel con frequenza "non nota".

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

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 terapia appropriata. 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

Il clopidogrel è un profarmaco, uno dei suoi metaboliti è un inibitore dell'aggregazione piastrinica. Il clopidogrel deve essere metabolizzato dagli enzimi del CYP450 per produrre il metabolita attivo che inibisce l'aggregazione piastrinica. Il metabolita attivo del clopidogrel inibisce selettivamente il legame dell'adenosina-difosfato (ADP) al suo recettore piastrinico P2Y₁₂ e la conseguente attivazione ADP-mediata del complesso glicoproteico GPIIb/IIIa, inibendo così l'aggregazione piastrinica. A causa del legame irreversibile, le piastrine esposte sono influenzate per il resto della loro durata di vita (circa 7-10 giorni) e la ripresa della normale funzione piastrinica si verifica ad una velocità proporzionale al ricambio piastrinico. L'aggregazione piastrinica indotta da agonisti diversi dall'ADP viene inibita anche dal blocco dell'amplificazione dell'attivazione delle piastrine 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 otterranno un'adeguata inibizione piastrinica.

Effetti farmacodinamici

Dosi ripetute di 75 mg al giorno hanno prodotto una notevole inibizione dell'aggregazione piastrinica ADP-indotta già dal primo giorno; l'inibizione è aumentata progressivamente fino a stabilizzarsi tra il terzo ed il settimo giorno. Allo stato stazionario, il livello medio di inibizione osservato con una dose di 75 mg al giorno era compreso tra 40-60%. L'aggregazione piastrinica ed il tempo di sanguinamento sono tornati gradualmente ai valori di base in genere entro 5 giorni dall'interruzione del trattamento.

Efficacia clinica e sicurezza

La sicurezza e l'efficacia del clopidogrel sono state valutate in 5 studi in doppio-cieco che hanno coinvolto più di 88.000 pazienti: lo studio CAPRIE, di confronto tra il clopidogrel e l'ASA, e gli studi CURE, CLARITY, COMMIT ed ACTIVE-A di confronto tra il clopidogrel e il placebo, entrambi somministrati in associazione con l'ASA ed altre terapie standard.

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

Lo studio CAPRIE è stato condotto su 19.185 pazienti con aterotrombosi manifestatasi con recente infarto miocardico (<35 giorni), 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", 939 eventi sono stati osservati 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 end point 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 e PAD) il beneficio è apparso essere più consistente (raggiungendo la significatività statistica a $p = 0,003$) nei pazienti arruolati per PAD (in special modo per quelli con anamnesi di infarto miocardico) (RRR = 23,7%; IC: da 8,9 a 36,2) e meno consistente (non significativamente diverso da ASA) nei pazienti con ictus (RRR = 7,3%; IC: da - 5,7 a 18,7 [$p=0,258$]). Nei pazienti arruolati nello studio sulla sola base di un recente infarto miocardico, il clopidogrel è stato numericamente inferiore, ma non statisticamente diverso dall'ASA (RRR = - 4,0%; IC: da - 22,5 a 11,7 [$p=0,639$]). Inoltre una analisi dei sottogruppi per età ha indicato che il beneficio del clopidogrel nei pazienti oltre 75 anni è stato inferiore a quello osservato nei pazienti di età ≤ 75 anni.

Dato che lo studio CAPRIE non è stato dimensionato per valutare l'efficacia nei singoli sottogruppi, non risulta chiaro se le differenze nella riduzione del rischio relativo per le varie patologie qualificanti siano reali oppure siano dovute al caso.

Sindrome coronarica acuta

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

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

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

Il numero di pazienti che ha manifestato l'end point co-primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus o ischemia refrattaria) è stato di 1035 (16,5%) nel gruppo trattato con il clopidogrel e di 1187 (18,8%) nel gruppo trattato con il placebo, con una riduzione del rischio relativo del 14% (IC 95% da 6% a 21%, $p=0,0005$) per il gruppo trattato con il clopidogrel. Questo beneficio è stato principalmente determinato da una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza dell'infarto miocardico [287 (4,6%) nel gruppo trattato con 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 rivascolarizzazione, età, sesso, ecc.) si sono rivelati coerenti con i risultati dell'analisi primaria. In particolare, in un'analisi a posteriori in 2172 pazienti (17% della popolazione totale dello studio CURE) che erano stati sottoposti a posizionamento di stent (Stent-

CURE), i dati hanno mostrato, comparando il clopidogrel al placebo, una significativa RRR del 26,2% a favore del clopidogrel rispetto al placebo per l'end point co-primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus) ed una significativa RRR del 23,9% per il secondo end point co-primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus o ischemia refrattaria). Inoltre, il profilo di sicurezza del clopidogrel in questo sottogruppo di pazienti non ha evidenziato particolari problemi. Pertanto, i risultati ottenuti da questo sottogruppo sono in linea con i risultati complessivi dello studio.

Il beneficio osservato con il 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 del clopidogrel è risultata indipendente dalla dose di ASA (75-325 mg una volta al giorno).

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

Lo studio CLARITY ha arruolato 3491 pazienti che si presentavano entro 12 ore dall'esordio di un IM con innalzamento del tratto ST ed erano candidati alla terapia trombolitica. I pazienti hanno ricevuto il clopidogrel (dose di carico di 300 mg, seguita da 75 mg/die, n=1752) oppure il placebo (n=1739), entrambi in associazione con l'ASA (dose di carico da 150 a 325 mg, seguita da 75-162 mg/die), un farmaco fibrinolitico e, laddove necessario, l'eparina. I pazienti sono stati osservati per 30 giorni. L'end point 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 ad angiografia, l'end point primario era rappresentato da morte o recidiva di IM entro il giorno 8 oppure entro la dimissione dall'ospedale. La popolazione dei pazienti includeva il 19,7% di donne e il 29,2% di pazienti di età ≥ 65 anni. Globalmente il 99,7% dei pazienti hanno ricevuto fibrinolitici (fibrino specifici: 68,7%, non fibrino specifici: 31,1%), l'89,5% eparina, il 78,7% beta bloccanti, il 54,7% ACE inibitori e il 63% statine.

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

Lo studio COMMIT con disegno fattoriale 2x2 ha arruolato 45.852 pazienti che si presentavano entro le 24 ore dalla comparsa dei sintomi di sospetto IM, con il supporto di anomalie all'ECG (ad es. innalzamento del tratto ST, abbassamento del tratto ST oppure blocco di branca sinistro). I pazienti hanno ricevuto il clopidogrel (75 mg/die, n=22.961) oppure placebo (n=22.891), in associazione con ASA (162 mg/die), per 28 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale. Gli end points co-primari erano morte da qualsiasi causa e la prima comparsa di re-infarto, ictus o morte. La popolazione ha incluso il 27,8% di donne, il 58,4% di pazienti di età ≥ 60 anni (26% ≥ 70 anni) e il 54,5% di pazienti che ricevevano fibrinolitici.

Il clopidogrel ha ridotto in modo significativo del 7% ($p = 0,029$) il rischio relativo di morte da qualsiasi causa, e del 9% ($p = 0,002$) il rischio relativo della combinazione di re-infarto, ictus o morte, con una riduzione assoluta dello 0,5% e dello 0,9%, rispettivamente. Tale beneficio è stato coerente per età, sesso e utilizzo o meno di fibrinolitici ed è stato osservato già nelle prime 24 ore.

De-escalation degli inibitori del P2Y12 nella sindrome coronarica acuta

Il passaggio da un inibitore più potente del recettore P2Y12 a clopidogrel in associazione con l'aspirina dopo la fase acuta nella sindrome coronarica acuta (ACS) è stato valutato in due studi randomizzati sponsorizzati dallo sperimentatore (ISS) - TOPIC e TROPICAL ACS - con i dati dei risultati clinici.

Il beneficio clinico fornito dai più potenti inibitori del P2Y12, ticagrelor e prasugrel, nei loro studi chiave è correlato a una significativa riduzione degli eventi ischemici ricorrenti (inclusa trombosi dello stent acuto e subacuto (ST), infarto miocardico (MI) e urgente rivascolarizzazione). Sebbene il beneficio ischemico fosse consistente per tutto il primo anno, una maggiore riduzione della recidiva ischemica dopo ACS è stata osservata durante i primi giorni successivi all'inizio del trattamento. Al contrario, le analisi post-hoc hanno dimostrato aumenti statisticamente significativi del rischio di sanguinamento con i più potenti inibitori del P2Y12, che si verificano prevalentemente durante la fase di mantenimento, dopo il primo mese post-ACS. Gli studi TOPIC e TROPICAL-ACS sono stati disegnati per studiare come attenuare gli eventi di sanguinamento mantenendo l'efficacia.

TOPIC (Timing of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome)

Questo studio randomizzato, in aperto comprendeva pazienti con ACS che richiedevano un intervento coronarico percutaneo (PCI). I pazienti trattati con aspirina e un più potente bloccante del P2Y12 e senza eventi avversi dopo un mese di trattamento sono stati assegnati al passaggio ad aspirina più clopidogrel a dosaggio fisso (doppia terapia antiaggregante piastrinica de-escalata (DAPT de-escalated) o alla continuazione del loro regime farmacologico (DAPT invariata).

Complessivamente sono stati analizzati 645 dei 646 pazienti con infarto miocardico acuto con soprasslivellamento del tratto ST (STEMI) o infarto miocardico acuto senza soprasslivellamento del tratto ST (NSTEMI) o angina instabile (DAPT de-escalata (n = 322), DAPT invariata (n = 323)). Il follow-up a un anno è stato eseguito per 316 pazienti (98,1%) nel gruppo DAPT de-escalata e 318 pazienti (98,5%) nel gruppo DAPT invariata. Il follow-up medio per entrambi i gruppi è stato di 359 giorni. Le caratteristiche della coorte studiata erano simili nei 2 gruppi.

L'endpoint primario, un composito di morte cardiovascolare, ictus, rivascolarizzazione urgente e sanguinamento secondo BARC (Bleeding Academic Research Consortium) ≥ 2 a 1 anno dopo ACS, si è verificato in 43 pazienti (13,4%) nel gruppo DAPT de-escalata e in 85 pazienti (26,3%) nel gruppo DAPT invariata (p <0,01). Questa differenza statisticamente significativa è stata determinata principalmente da un minor numero di eventi emorragici, con nessuna differenza riportata negli endpoint ischemici (p = 0,36), mentre il sanguinamento secondo BARC ≥ 2 si è verificato meno frequentemente nel gruppo DAPT de-escalata (4,0%) rispetto al 14,9% nel gruppo DAPT invariata (p <0,01). Gli eventi emorragici, definiti secondo tutti i gradi BARC, si sono verificati in 30 pazienti (9,3%) nel gruppo DAPT de-escalata e in 76 pazienti (23,5%) nel gruppo DAPT invariata (p <0,01).

TROPICAL-ACS (Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes)

Questo studio randomizzato, in aperto, comprendeva 2.610 pazienti con ACS positivi ai biomarcatori dopo un intervento PCI eseguito con successo. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere prasugrel 5 o 10 mg/die (giorni 0-14) (n = 1306), o prasugrel 5 o 10 mg/die (giorni 0-7), quindi si è passati a clopidogrel 75 mg/die (giorni 8-14) (n = 1304), in combinazione con ASA (<100 mg/die). Al giorno 14 è stato eseguito il test di funzionalità piastrinica (PFT). I pazienti trattati solo con prasugrel hanno continuato la terapia con prasugrel per 11,5 mesi.

I pazienti de-escalati (passati a clopidogrel) sono stati sottoposti al test per rilevare una elevata reattività piastrinica (HPR). Sulla base di una HPR ≥ 46 unità, i pazienti sono stati riportati a prasugrel 5 o 10 mg/die per 11,5 mesi; sulla base di una HPR < 46 unità, i pazienti hanno continuato con clopidogrel 75 mg/die per 11,5 mesi. Pertanto, il braccio con de-escalation guidata ha avuto pazienti sia con prasugrel (40%) che con clopidogrel (60%). Tutti i pazienti hanno continuato la terapia con aspirina e sono stati seguiti per un anno.

L'endpoint primario (incidenza combinata di morte CV, infarto miocardico, ictus e grado di sanguinamento secondo BARC ≥ 2 a 12 mesi) è stato raggiunto dimostrando la non inferiorità. 95 pazienti (7%) nel gruppo di de-escalation guidata e 118 pazienti (9%) nel gruppo di controllo (p non- inferiorità = 0.0004) hanno avuto un evento. La de-escalation guidata non ha comportato un aumento del rischio combinato di eventi ischemici

(2,5% nel gruppo de-escalation vs 3,2% nel gruppo di controllo, p non inferiorità = 0,0115), né del principale endpoint secondario di sanguinamento secondo BARC ≥ 2 (5%) nel gruppo de-escalation contro il 6% nel gruppo di controllo (p = 0,23)).

L'incidenza cumulativa di tutti gli eventi emorragici (grado BARC da 1 a 5) è stata del 9% (114 eventi) nel gruppo di de-escalation guidata rispetto all'11% (137 eventi) nel gruppo di controllo (p = 0,14).

Fibrillazione atriale

Gli studi ACTIVE-W e ACTIVE-A, studi separati 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 gli antagonisti della vitamina K (VKA) (come il warfarin). Lo studio ACTIVE-A ha incluso pazienti che non potevano ricevere una terapia con VKA perché non erano in grado o non erano propensi a sottoporsi al trattamento.

Lo studio ACTIVE-W ha dimostrato che il trattamento anticoagulante con 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 comparato clopidogrel 75mg/die + ASA (N=3,772) al placebo + ASA (N=3,782). La dose raccomandata di ASA era compresa tra 75 e 100 mg/giorno. I pazienti sono stati trattati fino ad un massimo di 5 anni.

I pazienti randomizzati nel programma ACTIVE sono stati quelli che presentano AF documentate, cioè, sia FA permanente o almeno 2 episodi di FA intermittente negli ultimi 6 mesi, e avevano almeno uno dei seguenti fattori di rischio: età ≥ 75 anni o compresa tra 55 anni e 74 anni con diabete mellito che richiedeva una terapia farmacologica, o documentata MI precedente o documentata malattia coronarica; in trattamento per l'ipertensione sistemica; pregresso ictus, attacco ischemico transitorio (TIA), o embolia sistemica non a carico del SNC; disfunzione ventricolare sinistra con frazione di eiezione ventricolare sinistra $<45\%$; o malattia vascolare periferica documentata. Il punteggio CHADS2 medio è stato di 2.0 (range 0-6).

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

Il settantatré per cento (73%) dei pazienti arruolati nello studio ACTIVE-A non era in grado di prendere AVK a causa di una valutazione del medico, dell'incapacità di conformarsi al monitoraggio INR (International Normalized Ratio), una predisposizione alla caduta o a subire un trauma cranico, o al rischio specifico di sanguinamento; per il 26% dei pazienti, la decisione del medico si basava sulla riluttanza del paziente a prendere AVK.

Il 41,8 % della popolazione dei pazienti era rappresentato da donne. L'età media era di 71 anni, il 41,6% dei pazienti era di età ≥ 75 anni. Un totale di 23,0% dei pazienti ha ricevuto antiaritmici, 52,1% beta bloccanti, il 54,6% ACE inibitori e 25,4% 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 del 11,1%; 95% CI 2,4% - 19,1%; p = 0,013) dovuto principalmente alla forte riduzione dell'incidenza di ictus. L'ictus si è presentato in 296 pazienti (7,8%) trattati con clopidogrel + ASA e in 408 pazienti (10,8%) trattati con placebo + ASA (riduzione del rischio relativo del 28,4%; 95% CI, 16,8% -38,3%; p = 0,00001).

Popolazione pediatrica

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

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli (CLARINET), 906 pazienti in età pediatrica (neonati e lattanti), con cardiopatia congenita cianotica attenuata con uno shunt arterioso sistemico polmonare sono stati randomizzati a ricevere clopidogrel 0,2 mg/kg (n = 467) o placebo (n = 439) con concomitante terapia di base fino al momento della seconda fase chirurgica. Il tempo medio tra l'impianto dello shunt palliativo e la prima somministrazione del medicinale in studio è stato di 20 giorni. Circa l'88% dei pazienti ha ricevuto contemporaneamente ASA (tra 1 e 23 mg/kg/die). Non c'è stata differenza significativa tra i gruppi per l'endpoint primario composito di morte, trombosi dello shunt o intervento cardiaco correlato prima di 120 giorni di età a seguito di un evento considerato di natura trombotica (89 [19,1%] per il gruppo clopidogrel e 90 [20,5%] per il gruppo placebo) (vedere paragrafo 4.2). Il sanguinamento è stata la reazione avversa più frequentemente riportata in entrambi i gruppi clopidogrel e placebo, tuttavia, non c'è stata alcuna differenza significativa nel tasso di sanguinamento tra i gruppi. Nel follow-up relativo alla sicurezza a lungo termine di questo studio, 26 pazienti con shunt ancora posizionato ad un anno di età hanno ricevuto clopidogrel fino a 18 mesi di età. Nessun problema di sicurezza è stato notato nel corso di questo lungo periodo di follow-up.

Gli studi CLARINET e PICOLO sono stati condotti usando una soluzione costituita di clopidogrel. In uno studio di biodisponibilità relativa negli adulti, la soluzione costituita di clopidogrel ha mostrato un grado di assorbimento paragonabile e una velocità di assorbimento del principale metabolita circolante (inattivo) leggermente più elevata rispetto alla compressa autorizzata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo dosi orali singole e ripetute di 75 mg/die, il clopidogrel viene rapidamente assorbito. Le concentrazioni plasmatiche massime medie di clopidogrel immodificato (circa 2,2-2,5 ng/ml dopo una dose singola orale di 75 mg) sono state raggiunte circa 45 minuti dopo la somministrazione. L'assorbimento è almeno del 50% sulla base dell'escrezione urinaria dei metaboliti del clopidogrel.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Il clopidogrel viene ampiamente metabolizzato nel fegato. *In vitro* e *in vivo*, il clopidogrel viene metabolizzato secondo due vie metaboliche principali: una mediata dalle esterasi e che porta a idrolisi nel suo derivato acido carbossilico inattivo (85% dei metaboliti circolanti) e una mediata da molteplici citocromi P450. Il clopidogrel è dapprima metabolizzato nel metabolita intermedio 2-ossi-clopidogrel. Il successivo metabolismo del metabolita intermedio 2-ossi-clopidogrel porta alla formazione del metabolita attivo, un derivato tiolico del clopidogrel. Il metabolita attivo si forma principalmente per azione del CYP2C19 con il contributo di diversi altri enzimi CYP, tra cui CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4. Il metabolita tiolico attivo che è stato isolato *in vitro*, si lega rapidamente e irreversibilmente ai recettori piastrinici, inibendo in tal modo l'aggregazione piastrinica.

La C_{max} del metabolita attivo è due volte più alta dopo una singola dose di carico di clopidogrel di 300 mg così come dopo quattro giorni di 75 mg di dose di mantenimento. La C_{max} si verifica circa da 30 a 60 minuti dopo la somministrazione.

Eliminazione

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

Farmacogenetica

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

L'allele CYP2C19*1 corrisponde al metabolismo pienamente funzionante mentre gli alleli CYP2C19*2 e CYP2C19*3 metabolismo non sono funzionali. Gli alleli CYP2C19*2 e CYP2C19*3 costituiscono la maggioranza degli alleli a funzione ridotta nei deboli metabolizzatori caucasici (85%) e asiatici (99%). Altri alleli associati con un metabolismo assente o ridotto sono meno frequenti ed includono CYP2C19*4, *5, *6, *7, e *8. Un paziente debole metabolizzatore possiede alleli senza due funzioni come descritto sopra. Frequenze pubblicate per i genotipi deboli metabolizzatori del CYP2C19 sono approssimativamente il 2% per i caucasici, il 4% per la popolazione nera e il 14% per i cinesi. Sono disponibili dei tests per determinare il genotipo CYP2C19 di un paziente.

Uno studio cross-over in 40 soggetti sani, 10 in ciascuno dei quattro gruppi di metabolizzatori CYP2C19 (ultrarapido, ampio, intermedio e debole) ha valutato le risposte in termini di farmacocinetica e attività antiaggregante piastrinica usando 300 mg seguiti da 75 mg/die e 600 mg seguiti da 150 mg/die, ciascuno per un totale di 5 giorni (stato stazionario). Nell'esposizione al metabolita attivo e nell'inibizione media dell'aggregazione piastrinica (IPA) non sono state osservate differenze sostanziali tra i metabolizzatori ultrarapidi, ampi e intermedi. Nei metabolizzatori deboli, l'esposizione al metabolita attivo è diminuita del 63-71% rispetto ai metabolizzatori ampi. Dopo la posologia di 300 mg / 75 mg, la risposta antiplastrinica è diminuita nei metabolizzatori deboli attraverso un'inibizione dell'aggregazione piastrinica media (5 μM ADP) del 24% (24 ore) e 37% (giorno 5) rispetto all'inibizione dell'aggregazione piastrinica del 39% (24 ore) e 58% (giorno 5) nei metabolizzatori ampi e 37% (24 ore) e 60% (giorno 5) nei metabolizzatori intermedi. Quando i metabolizzatori deboli ricevevano 600 mg/150 mg, l'esposizione al metabolita attivo era maggiore che con 300 mg / 75 mg.

Inoltre, l'inibizione dell'aggregazione piastrinica era 32% (24 ore) e 61% (giorno 5), ovvero maggiore di quella rilevata nei metabolizzatori deboli trattati con 300 mg/75 mg, ed era simile all'altro gruppo di metabolizzatori del CYP2C19 trattato con 300 mg / 75 mg.

Una posologia appropriata per questa popolazione di pazienti non è stata stabilita a seguito di studi clinici.

Coerentemente con i risultati sopra riportati, una meta analisi inclusiva di 6 studi di 335 soggetti trattati con clopidogrel allo stato stazionario, ha mostrato che l'esposizione al metabolita attivo diminuiva del 28% nei metabolizzatori intermedi, e del 72% nei metabolizzatori deboli mentre l'inibizione della aggregazione piastrinica (5 μM ADP) diminuiva con differenze nell'attività di inibizione dell'aggregazione piastrinica del 5,9% e del 21,4% rispettivamente, quando confrontata con i metabolizzatori ampi.

L'influenza del genotipo CYP2C19 sull'esito clinico dei pazienti trattati con clopidogrel non è stata valutata negli studi prospettici, randomizzati, controllati. Ci sono state numerose analisi retrospettive, tuttavia, per valutare questo effetto nei pazienti trattati con clopidogrel per i quali vi sono risultati genotipizzanti: CURE (n = 2721), CHARISMA (n = 2428), CLARITY – TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477), e ACTIVE-A (n = 601), così come numerose pubblicazioni di studi di coorte.

Nello studio TRITON-TIMI 38 e in 3 degli studi di coorte (Collet, Sibbing, Giusti) il gruppo combinato di pazienti sia metabolizzatori intermedi sia deboli ha mostrato un alto tasso di eventi cardiovascolari (morte, infarto del miocardio e ictus) o trombosi da stent rispetto a metabolizzatori ampi.

In CHARISMA e in uno studio di coorte (Simon), è stato osservato un aumentato tasso di eventi solo nei metabolizzatori deboli rispetto ai metabolizzatori ampi.

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

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 severa (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 di studi non-clinici condotti nel ratto e nel babbuino, 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 babbuino una scarsa tollerabilità gastrica (gastriti, erosioni gastriche e/o vomito).

Non è stato osservato alcun effetto carcinogeno in seguito a somministrazione di clopidogrel nel topo per 78 settimane e nel ratto per 104 settimane fino alla dose di 77 mg/kg/die (il che rappresenta almeno 25 volte l'esposizione che si verifica alla dose clinica di 75 mg/die nell'uomo).

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

Il clopidogrel non ha mostrato alcun effetto sulla fertilità in ratti maschi e femmine e non ha mostrato alcun effetto teratogeno né nel ratto né nel coniglio. Quando somministrato in ratti che allattavano il clopidogrel ha causato un leggero ritardo nello sviluppo della prole. Studi farmacocinetici specifici condotti con clopidogrel radiomarcato hanno permesso di osservare che il composto principale e i suoi metaboliti sono escreti nel latte. Conseguentemente non può essere escluso un effetto diretto (lieve tossicità) o indiretto (scarsa palatabilità).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Eccipienti

Nucleo della compressa:

Amido di mais, pregelatinizzato

Cellulosa microcristallina

Crospovidone, Tipo A

Silice colloidale anidra

Acido stearico, Tipo 50

Rivestimento della compressa:

Cera carnauba
Lattosio monoidrato
Ipromellosa (E464)
Titanio diossido (E171)
Triacetina (E1518)
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in OPA/Alluminio/PVC/Alluminio in scatole di cartone contenenti:
Confezioni: 14, 28, 30, 50, 84, 90, 100 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pensa Pharma S.p.A.
Via Ippolito Rosellini, 12
20124 Milano
Italia

8. NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

75 mg compresse rivestite con film – 14 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 039458017
75 mg compresse rivestite con film – 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 039458029
75 mg compresse rivestite con film – 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 039458031
75 mg compresse rivestite con film – 50 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 039458043
75 mg compresse rivestite con film – 84 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 039458056
75 mg compresse rivestite con film – 90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 039458068
75 mg compresse rivestite con film – 100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 039458070

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

29/03/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco