

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopidogrel Aurobindo 75 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetto noto: ogni compressa rivestita con film contiene 2,88 mg di lattosio monoidrato e 5,2 mg di olio di ricino idrogenato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film di colore rosa, rotonde [diametro 9 mm], biconvesse, dai bordi smussati, con inciso "E" su un lato e "34" sull'altro lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

*Prevenzione di eventi di origine aterotrombotica*

Clopidogrel Aurobindo è indicato nei:

- Pazienti adulti affetti da infarto miocardico (da pochi giorni fino a meno di 35), ictus ischemico (da 7 giorni fino a meno di 6 mesi) o arteriopatia obliterante periferica comprovata.
- 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 miocardico 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 vedere paragrafo 5.1.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

- Adulti e persone anziane

Clopidogrel Aurobindo va somministrato in dose giornaliera singola 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 quattro settimane. Il beneficio dell'associazione di clopidogrel con ASA oltre le quattro settimane non è stato studiato in questo contesto (vedere paragrafo 5.1).

Nei pazienti con fibrillazione atriale, clopidogrel deve essere somministrato in dose singola giornaliera di 75 mg. Il trattamento con ASA (75-100 mg al giorno) deve essere iniziato e continuato in associazione con clopidogrel (vedere paragrafo 5.1).

Se viene omessa una dose:

- entro meno di 12 ore dopo l'orario abituale stabilito: i pazienti devono assumere immediatamente la dose e assumere la dose successiva all'orario abituale stabilito.
  - oltre le 12 ore: i pazienti devono assumere la dose successiva all'orario abituale stabilito 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 patologia epatica che possono avere una diatesi emorragica è limitata (vedere paragrafo 4.4).

## **Metodo di somministrazione**

Per uso orale.

Può essere somministrato con o senza cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 2 o paragrafo 6.1.
- Insufficienza 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**

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

A causa del rischio di sanguinamento e di reazioni avverse di tipo ematologico, l'esecuzione di un esame emocromocitometrico e/o di altri esami appropriati, deve 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, 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 (SSRI), 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 consigliata 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, si deve 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 clopidogrel.

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

I pazienti devono essere avvertiti che l'uso 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 o a problemi neurologici, disfunzione renale o a febbre. La PTT è una condizione potenzialmente fatale che richiede un trattamento immediato compresa la plasmateresi.

#### *Emofilia acquisita*

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

#### *Ictus ischemico recente*

Per la mancanza di dati, clopidogrel non può essere consigliato durante i primi 7 giorni successivi a 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 clopidogrel è trasformato nel suo metabolita attivo in parte dal CYP2C19, ci si attende che l'uso di medicinali che inibiscono l'attività di questo enzima porti ad una riduzione dei livelli farmacologici del metabolita attivo di clopidogrel. La rilevanza clinica di questa interazione non è certa. Per precauzione, l'uso concomitante di inibitori forti o moderati del CYP2C19 deve essere scoraggiato (vedere paragrafo 4.5 per un elenco degli inibitori del CYP2C19; vedere anche paragrafo 5.2).

#### *Substrati del CYP2C8*

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

#### *Reazioni crociate tra le tienopiridine*

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

#### *Compromissione renale*

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

#### *Compromissione epatica*

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

#### *Eccipienti*

Clopidogrel Aurobindo contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, con deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere il medicinale.

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

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

*Anticoagulanti orali:* la somministrazione contemporanea di clopidogrel e anticoagulanti orali non è consigliata dato che può determinare l'aumento dell'intensità dei sanguinamenti (vedere paragrafo 4.4). Anche se la somministrazione di clopidogrel 75 mg/die non ha modificato la farmacocinetica di S-warfarin o l'International Normal 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:* clopidogrel deve essere usato con cautela nei pazienti che ricevono in concomitanza inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (vedere paragrafo 4.4).

*Acido acetilsalicilico (ASA):* ASA non modifica l'inibizione, mediata da clopidogrel, dell'aggregazione piastrinica ADP-indotta; clopidogrel però potenzia l'effetto di ASA sull'aggregazione piastrinica indotta dal collagene. Tuttavia, la somministrazione contemporanea di 500 mg di ASA due volte die per un giorno non ha ulteriormente prolungato in modo significativo il tempo di sanguinamento indotto da clopidogrel. Tra clopidogrel e 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, clopidogrel e 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 da clopidogrel. Tra clopidogrel e eparina è possibile un'interazione farmacodinamica, con un aumento del rischio di sanguinamento. Quindi l'uso concomitante deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 4.4).

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

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

*SSRI:* dato che gli SSRI interferiscono con la attivazione piastrinica ed aumentano il rischio di sanguinamento, la somministrazione concomitante di SSRI e clopidogrel deve essere effettuata con cautela.

*Altre terapie concomitanti:* Poiché clopidogrel è trasformato nel suo metabolita attivo in parte dal CYP2C19, ci si attende che l'uso di medicinali che inibiscono l'attività di questo enzima porti ad una riduzione dei livelli farmacologici del metabolita attivo di clopidogrel. La rilevanza clinica di questa interazione non è certa. Per precauzione l'uso concomitante di inibitori forti o moderati del CYP2C19 deve essere scoraggiato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Medicinali che sono inibitori forti o moderati del CYP2C19 includono per esempio omeprazolo ed esomeprazolo, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemide, voriconazolo, fluconazolo, ticlopidina, carbamazepina ed 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 c'è dimostrazione che altri medicinali che riducono l'acidità gastrica quali gli antiH2 o gli antiacidi interferiscano con l'attività antiaggregante piastrinica di clopidogrel.

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

La farmacocinetica della digossina e della teofillina non era modificata dalla somministrazione contemporanea di clopidogrel. Gli antiacidi non alteravano l'assorbimento di clopidogrel.

I dati dello studio CAPRIE indicano che fenitoina e tolbutamide che sono metabolizzati dal CYP2C9, possono essere somministrati contemporaneamente a clopidogrel con 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).

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

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

### Gravidanza

Poiché non sono disponibili dati clinici relativi all'esposizione a clopidogrel in gravidanza, come misura precauzionale è preferibile non usare 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 clopidogrel sia escreto nel latte materno umano. Gli studi su animali hanno dimostrato che clopidogrel viene escreto nel latte. Come misura precauzionale, non si deve continuare l'allattamento durante il trattamento con Clopidogrel Aurobindo.

#### 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**

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 di 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 clopidogrel, alla dose di 75 mg/die, è risultato, nel complesso, comparabile a ASA 325 mg/die indipendentemente dall'età, sesso e razza dei pazienti. Le reazioni avverse clinicamente rilevanti osservate negli studi CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT e ACTIVE-A sono discusse di seguito.

In aggiunta all'esperienza degli studi clinici, sono state segnalate spontaneamente reazioni avverse.

Il sanguinamento è la reazione 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 clopidogrel che in quelli trattati con ASA, l'incidenza complessiva di ogni tipo di sanguinamento è stata del 9,3%. L'incidenza dei casi gravi è stata simile per clopidogrel e ASA.

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

Nello studio CLARITY, si è verificato un aumento complessivo di sanguinamenti nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA 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 stato maggiore nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA rispetto al gruppo placebo + ASA (6,7% vs. 4,3%). I sanguinamenti maggiori sono stati in gran parte di origine extracraniale in entrambi i gruppi (5,3% nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA; 3,5% nel gruppo placebo + ASA), principalmente dal tratto gastrointestinale (3,5% vs 1,8%). Nel gruppo di trattamento clopidogrel + ASA vi è stato un eccesso di sanguinamento intracranico rispetto al gruppo placebo + ASA (rispettivamente 1,4% vs. 0,8%). Non c'è stata differenza statisticamente significativa nei tassi di sanguinamenti fatali (1,1% nel gruppo clopidogrel + ASA e 0,7% nel gruppo placebo + ASA) e ictus emorragico (rispettivamente 0,8% e 0,6%) tra i gruppi.

#### *Tabella delle reazioni avverse*

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici o che sono state segnalate spontaneamente sono riportate nella tabella sottostante. La loro frequenza è definita utilizzando le seguenti convenzioni: comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Classificazione per Sistemi e Organi	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 acquisita, granulocitopenia, anemia.	
Disturbi del sistema immunitario				Malattia da siero, reazioni anafilattoidi.	Ipersensibilità crociata tra le tienopiridine (come ticlopidina, prasugrel) (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi psichiatrici				Allucinazioni, confusione.	
Patologie del sistema nervoso		Sanguinamento intracranico (sono stati segnalati alcuni casi ad esito fatale), cefalea, parestesia, capogiro.		Alterazioni del gusto.	
Patologie dell'occhio		Sanguinamento intraoculare (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 gastrointestinali	Emorragia gastrointestinale, diarrea, dolore addominale, dispepsia.	Ulcera gastrica e ulcera duodenale, gastrite, vomito, nausea, costipazione, flatulenza.	Emorragia retroperitoneale.	Emorragia gastrointestinale e retroperitoneale ad esito fatale, pancreatite, colite (compresa colite ulcerosa o linfocitica), stomatite.	
Patologie epatobiliari				Insufficienza epatica acuta, epatite, test di funzionalità epatica anormale.	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Contusioni.	Rash, prurito, sanguinamento cutaneo (porpora).		Dermatite bollosa (necrosi epidermica tossica, sindrome di Stevens Johnson, eritema multiforme), pustulosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) angioedema, sindrome di ipersensibilità indotta da farmaci, rash da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), rash eritematoso o esfoliativo, orticaria, eczema, lichen planus.	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Sanguinamento muscoloscheletrico (emartro), artrite, artralgia, mialgia.	
Patologie renali e urinarie		Ematuria.		Glomerulonefrite, aumento della creatininemia.	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede	Sanguinamento in sede di iniezione.			Febbre.	



di somministrazione					
Esami diagnostici		Aumento del tempo di sanguinamento, diminuzione dei neutrofili, diminuzione delle piastrine.			

### 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 [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

### 4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio di clopidogrel può portare ad un prolungamento del tempo di sanguinamento e a conseguenti complicazioni emorragiche. Nel caso in cui si osservino dei sanguinamenti, si deve prendere in considerazione una terapia appropriata.

Non è stato trovato un antidoto all'attività farmacologica di clopidogrel. Quando fosse richiesta una rapida correzione del prolungamento del tempo di sanguinamento, una trasfusione di piastrine può invertire gli effetti di clopidogrel.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

#### *Meccanismo d'azione*

Clopidogrel è un profarmaco. Uno dei suoi metaboliti è un inibitore dell'aggregazione piastrinica. Clopidogrel deve essere metabolizzato dagli enzimi CYP450 per produrre il metabolita attivo che inibisce l'aggregazione piastrinica. Il metabolita attivo di clopidogrel inibisce selettivamente il legame di adenosina difosfato (ADP) al suo recettore piastrinico P2Y<sub>12</sub> 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 coerente con il ricambio piastrinico. L'aggregazione piastrinica indotta da agonisti diversi dal ADP viene inibita anche dal blocco dell'amplificazione dell'attivazione delle piastrine dall'ADP rilasciato.

Poiché il metabolita attivo viene formato dagli enzimi CYP450, alcuni dei quali sono polimorfici o soggetti a inibizione da parte di altri farmaci, non tutti i pazienti 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 raggiungere lo stato stazionario tra il terzo ed il settimo giorno. In questa condizione il livello medio di inibizione osservato con una dose di 75 mg al giorno era compreso tra 40-60%. L'aggregazione piastrinica ed il tempo di sanguinamento sono tornati gradualmente ai valori di base in genere entro 5 giorni dall'interruzione del trattamento.

#### *Efficacia e sicurezza cliniche*

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, di confronto tra clopidogrel e ASA, e gli studi CURE, CLARITY,

COMMIT e ACTIVE-A di confronto tra clopidogrel e placebo, entrambi i prodotti medicinali somministrati in associazione con ASA ed altre terapie standard.

#### *Infarto miocardico recente (IM), ictus recente o arteriopatia obliterante 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 obliterante periferica comprovata (AOP). I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con clopidogrel 75 mg/die oppure con 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 ASA per i primissimi giorni seguenti l'infarto miocardico acuto.

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

Nell'analisi dei sottogruppi eseguita per patologia qualificante (infarto miocardico, ictus ischemico ed arteriopatia periferica) il beneficio è apparso essere più consistente (raggiungendo la significatività statistica a p = 0,003) nei pazienti arruolati per arteriopatia periferica (in special modo per quelli con precedenti 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, clopidogrel è stato numericamente inferiore, ma non statisticamente diverso da 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 di 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 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,  $n=1752$ ) oppure placebo ( $n=1739$ ), 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 ad angiografia, 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% IC: 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 separati del programma ACTIVE, hanno incluso pazienti con fibrillazione atriale (FA) che presentavano almeno un fattore di rischio per eventi cardiovascolari. Sulla base dei criteri di arruolamento, i medici hanno arruolato pazienti nello studio ACTIVE-W se erano candidati alla terapia con antagonista della vitamina K (VKA) (come il warfarin). Lo studio ACTIVE-A includeva pazienti che non potevano essere trattati con questa terapia poiché non idonei o riluttanti a ricevere il trattamento.

Lo studio ACTIVE-W ha dimostrato che il trattamento anticoagulante con antagonisti della vitamina K era più efficace della combinazione di clopidogrel + ASA.

Lo studio ACTIVE-A (N=7554) era uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha comparato clopidogrel 75 mg/die + ASA (N=3772) al placebo + ASA (N=3782). La dose raccomandata per l'ASA era di 75-100 mg/die. I pazienti sono stati trattati fino a 5 anni.

Nel programma ACTIVE sono stati randomizzati pazienti che presentavano FA documentata, ad es. FA permanente o almeno 2 episodi di FA intermittente negli ultimi 6 mesi, e che presentavano almeno uno dei seguenti fattori di rischio: età  $\geq 75$  anni o tra 55 e 74 anni e diabete mellito che richiede terapia farmacologica, precedente IM documentato o arteriopatia coronarica documentata; trattamento per ipertensione sistemica; precedente ictus, attacco ischemico transitorio (TIA) o embolo sistemico non relativo al sistema nervoso centrale; disfunzione ventricolare sinistra con frazione di eiezione ventricolare sinistra  $<45\%$ ; o malattia vascolare periferica documentata. Il punteggio CHADS<sub>2</sub> medio era 2,0 (range 0-6).

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

Il settantatre per cento (73%) dei pazienti arruolati nello studio ACTIVE-A non sono stati in grado di assumere VKA in seguito a valutazione del medico, incapacità di ottemperare al monitoraggio dell'INR, predisposizione a cadute o traumi cranici o rischio specifico di sanguinamento; per il 26% dei pazienti, la decisione del medico era basata sulla riluttanza del paziente ad assumere VKA.

La popolazione dei pazienti includeva 41,8% di donne. L'età media era di 71 anni, il 41,6% dei pazienti aveva  $\geq 75$  anni. Un totale di 23,0% dei pazienti è stato trattato con anti-aritmici, il 52,1% con betabloccanti, il 54,6% con ACE inibitori e il 25,4% con statine.

Il numero di pazienti che ha ottenuto l'endpoint primario (tempo alla prima comparsa di ictus, IM, embolismo sistemico non relativo al sistema nervoso centrale o morte vascolare) era 832 (22,1%) nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA e 924 (24,4%) nel gruppo placebo + ASA (riduzione del rischio relativo dell'11,1%; 95% IC 2,4-19,1%;  $p=0,013$ ), principalmente a causa di una grande riduzione nell'incidenza di ictus. Si sono verificati ictus in 296 (7,8%) pazienti trattati con clopidogrel + ASA e 408 (10,8%) pazienti trattati con placebo + ASA (riduzione del rischio relativo dell'28,4%; 95% IC 16,8-38,3%;  $p=0,00001$ ).

#### *Popolazione pediatrica*

In uno studio sull'aumento graduale di dose in 86 neonati o bambini fino a 24 mesi di età a rischio di trombosi (PICOLO), clopidogrel è stato valutato a dosi consecutive di 0,01, 0,1 e 0,2 mg/kg nei neonati e bambini e 0,15 mg/kg nei neonati. La dose di 0,2 mg/kg ha ottenuto una inibizione percentuale media di 49,3% (5  $\mu$ M di aggregazione piastrinica ADP-indotta) comparabile a quella degli adulti trattati con clopidogrel 75 mg/die.

In uno studio randomizzato in doppio cieco a gruppi paralleli (CLARINET), 906 pazienti pediatrici (neonati e bambini) con cardiopatia congenita cianotica alleviati con uno shunt arterioso dal circolo sistemico a quello polmonare sono stati randomizzati al trattamento con clopidogrel 0,2 mg/kg (n=467) o placebo (n=439) insieme a terapia di base concomitante fino al momento della chirurgia di seconda fase. Il tempo medio tra la mitigazione dello shunt e la prima somministrazione del medicinale in studio è stata di 20 giorni. Circa l'88% dei pazienti sono stati trattati con ASA in concomitanza (intervallo di 1-23 mg/kg/die). Non c'è stata differenza significativa tra i gruppi nell'endpoint primario composito di morte, trombosi dello shunt o intervento correlato al cuore precedente a 120 giorni di età in seguito a 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 avverse più frequentemente riferita in entrambi i gruppi clopidogrel e placebo; tuttavia, non c'è stata differenza significativa nella percentuale di sanguinamento tra i due gruppi. Nel follow-up di sicurezza a lungo termine di questo studio, 26 pazienti con shunt ancora in posizione ad un anno di età sono stati trattati con clopidogrel fino a 18 mesi di età. Non sono stati notati nuovi problemi di sicurezza durante questo follow-up a lungo termine.

Gli studi CLARINET e PICOLO sono stati condotti usando una soluzione costituita di clopidogrel. Nello studio di biodisponibilità relativa negli adulti, la soluzione costituita di clopidogrel ha mostrato un'estensione simile e un tasso di assorbimento leggermente più elevato del metabolita circolante principale (inattivo) rispetto alla compressa autorizzata.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

Clopidogrel viene ampiamente metabolizzato dal fegato. *In vitro* e *in vivo*, clopidogrel viene metabolizzato secondo due principali vie metaboliche: una mediata dall'esterasi e che porta a idrolisi nel suo derivato di acido carbossilico inattivo (85% dei metaboliti circolanti) e una mediata da citocromi multipli P450. Clopidogrel è dapprima metabolizzato nel metabolita intermedio 2-ossi-clopidogrel. Il successivo metabolismo del metabolita intermedio 2-ossi-clopidogrel dà luogo 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 risultata due volte più alta dopo somministrazione di una singola dose di carico di 300 mg di clopidogrel, rispetto a quella dopo somministrazione di una dose di mantenimento di 75 mg. per la durata di 4 giorni. La  $C_{max}$  si osserva circa 30-60 minuti dalla 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, clopidogrel ha un'emivita media di circa 6 ore. L'emivita di eliminazione del principale metabolita circolante (inattivo) è di 8 ore sia dopo somministrazione di dose singola che ripetuta.

### Farmacogenetica

CYP2C19 viene coinvolto nella formazione sia del metabolita attivo che del metabolita intermedio 2-ossi-clopidogrel. La farmacocinetica del metabolita attivo di clopidogrel e gli effetti antiplastrinici, misurati tramite saggi di aggregazione piastrinica *ex vivo*, differiscono secondo il genotipo CYP2C19.

L'allele CYP2C19\*1 corrisponde al metabolismo pienamente funzionale mentre gli alleli CYP2C19\*2 e CYP2C19\*3 non sono funzionali. Gli alleli CYP2C19\*2 e CYP2C19\*3 corrispondono a gran parte degli alleli a funzione ridotta nei metabolizzatori lenti caucasici (85%) e asiatici (99%). Gli altri alleli associati al metabolismo assente o ridotto sono meno frequenti e includono CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7, e \*8. Un paziente con uno status di metabolizzatore lento possiederà due alleli di perdita di funzione come definita sopra. Le frequenze pubblicate per i genotipi scarsi metabolizzatori di CYP2C19 sono circa il 2% per i caucasici, il 4% per i neri e 14% per i cinesi. Sono disponibili dei test per determinare il genotipo CYP2C19 del paziente.

Uno studio di crossover su 40 soggetti sani, 10 in ciascuno dei 4 gruppi di metabolizzatori CYP2C19 (ultrarapidi, estensivi, intermedi e lenti), ha valutato le risposte farmacocinetiche e antiplastriniche 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). Non sono state osservate differenze sostanziali nell'esposizione al metabolita attivo e nell'inibizione media dell'aggregazione piastrinica (IPA) tra i metabolizzatori ultrarapidi, estensivi, intermedi. Nei metabolizzatori lenti, l'esposizione al metabolita attivo è stata ridotta del 63-71% rispetto ai metabolizzatori estensivi. Dopo un regime di dose di 300 mg/75 mg, le risposte antiplastriniche erano ridotte nei metabolizzatori lenti con IPA (5  $\mu$ M ADP) del 24% (24 ore) e del 37% (giorno 5) rispetto a IPA del 39% (24 ore) e 58% (giorno 5) nei metabolizzatori estensivi e del 37% (24 ore) e del 60% (giorno 5) nei metabolizzatori intermedi. Quando i metabolizzatori lenti sono stati trattati con un regime di 600 mg/150 mg, l'esposizione al metabolita attivo era maggiore rispetto al regime 300 mg/75 mg. Inoltre, l'IPA era del 32% (24 ore) e 61% (giorno 5), che era maggiore rispetto ai metabolizzatori lenti trattati con il regime di 300 mg/75 mg e era simile all'altro gruppo di metabolizzatori di CYP2C19 trattati con un regime di 300 mg/75 mg. Negli studi clinici non è stato stabilito un regime di dose appropriato per questa popolazione di pazienti.

Coerentemente con i suddetti risultati, in una meta-analisi che includeva 6 studi su 335 soggetti trattati con clopidogrel allo stato stazionario, è stato dimostrato che l'esposizione al metabolita attivo era ridotta del 28% per i metabolizzatori intermedi e del 72% per i metabolizzatori lenti mentre l'inibizione dell'aggregazione piastrinica (5  $\mu$ M ADP) era ridotta con differenze nell'IPA rispettivamente di 5,9% e 21,4%, rispetto ai metabolizzatori estensivi.

L'influenza del genotipo CYP2C19 sui risultati clinici in pazienti trattati con clopidogrel non è stata valutata in studi prospettici randomizzati e controllati. Tuttavia un numero di analisi retrospettive hanno valutato questo effetto nei pazienti trattati con clopidogrel per i quali ci sono risultati di genotipizzazione: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) e ACTIVE-A (n=601) nonché un numero di studi di gruppo pubblicati.

In TRITON TIMI 38 e in 3 degli studi di gruppo (Collet, Sibbing, Giusti), il gruppo di pazienti con uno status di metabolizzatore intermedio o lento ha avuto una percentuale maggiore di eventi cardiovascolari (morte, infarto del miocardio e ictus) o trombosi da stent rispetto ai metabolizzatori estensivi. In CHARISMA e in uno degli studi di gruppo (Simon) è stato osservato un aumento della percentuale di evento solo nei metabolizzatori lenti rispetto ai metabolizzatori estensivi.

In CURE, CLARITY, ACTIVE-A e in uno degli studi di gruppo (Trenk) non è stato osservato alcun aumento della percentuale di evento sulla base dello status del metabolizzatore.

Nessuna di queste analisi sono state adeguatamente dimensionate per rilevare differenze nei risultati dei metabolizzatori lenti.

#### Popolazioni speciali

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

#### *Compromissione renale*

Dopo dosi giornaliere ripetute di 75 mg/die di clopidogrel in soggetti con grave disfunzione renale (clearance della creatinina da 5 a 15 ml/min) l'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da ADP 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 giornaliere ripetute di 75 mg/die di clopidogrel per 10 giorni in pazienti con grave compromissione epatica, l'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da ADP è stata simile a quello osservato nei soggetti sani. Il prolungamento del tempo di sanguinamento era simile nei due gruppi.

#### *Razza*

La prevalenza degli alleli CYP2C19 che da luogo a metabolismo di CYP2C19 intermedio e lento differisce a seconda della razza/etnia (vedere Farmacocinetica). 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, la modificazione dei parametri epatici è stato l'effetto più frequentemente osservato. Ciò si è verificato per dosi superiori di almeno 25 volte alla dose clinica corrispondente, di 75 mg/die, somministrata nell'uomo, ed era conseguenza di un effetto sugli enzimi metabolici epatici. Nessun effetto di clopidogrel sugli enzimi metabolici epatici è stato osservato 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 carcinogenico 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).

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

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 clopidogrel ha causato un leggero ritardo nello sviluppo della prole. Studi farmacocinetici specifici condotti con clopidogrel marcato 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:

Cellulosa microcristallina (grado 113)

Mannitolo

Idrossipropil cellulosa basso sostituita

Crospovidone (tipo A)

Macrogol 6000

Olio di ricino idrogenato

#### Rivestimento:

Lattosio monoidrato

Ipromellosa (15cp)

Titanio diossido (E171)

Triacetina

Ferro ossido rosso (E172)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

Confezione blister

2 anni

Contenitore HDPE:

Non aperto: 2 anni

Validità in uso per la confezione nel contenitore in HDPE: 6 mesi

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

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

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

Le compresse rivestite con film di Clopidogrel Aurobindo 75 mg sono disponibili in confezioni in blister in PVC/Aclar/Alluminio contenenti 14, 28, 30, 50, 56, 84, 100 e 500 compresse rivestite con film e in confezioni in flaconi in HDPE con chiusura in polipropilene ed essiccante (Silica gel) contenenti 30 e 100 e 500 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.

via San Giuseppe 102

21047 Saronno (VA)

Italia

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

"75 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/ACLAR/Al AIC n. 042557013

"75 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/ACLAR/Al AIC n. 042557025

"75 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/ACLAR/Al AIC n. 042557037

"75 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/ACLAR/Al AIC n. 042557049

"75 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/ACLAR/Al AIC n. 042557052

"75 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister PVC/ACLAR/Al AIC n. 042557064

"75 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/ACLAR/Al AIC n. 042557076

"75 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in blister PVC/ACLAR/Al AIC n. 042557088

"75 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in contenitore HDPE AIC n. 042557090

"75 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in contenitore HDPE AIC n. 042557102

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

Data della prima autorizzazione: 06/08/2014

Data del rinnovo più recente: 13/02/2017

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