

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopidimed 75 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 75 mg di clopidogrel (come besilato)

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Biconvessa, rotonda, di colore bianco o bianco-grigio, con superficie liscia.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione di eventi di origine aterotrombotica

Il clopidogrel 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 idonei per la terapia trombolitica.

Prevenzione di eventi di origine aterotrombotica e tromboembolica nella fibrillazione atriale

Il 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 a 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 ed anziani

Il clopidogrel 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: il 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 il 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 del clopidogrel con ASA oltre le quattro settimane non è stato studiato in questo contesto (vedere paragrafo 5.1).

Nei pazienti con fibrillazione atriale, il 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 il clopidogrel (vedere paragrafo 5.1).

Se viene omessa una dose:

- entro 12 ore dall'assunzione programmata: i pazienti devono assumere immediatamente la dose e dopo prendere la dose successiva all'orario abituale.
- se sono trascorse più di 12 ore: i pazienti devono prendere la dose successiva all'orario abituale e non devono prendere una dose doppia.

Popolazione pediatrica

Il 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 moderati disturbi epatici che possono avere una diatesi emorragica è limitata (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Uso orale

La compressa può essere presa durante o lontano dai pasti.

#### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Compromissione epatica grave.
- Sanguinamento patologico attivo come ulcera peptica, o emorragia intracranica.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

*Sanguinamento e disordini di tipo ematologico*

A causa del rischio di sanguinamento e di reazioni avverse di tipo ematologico, la conta delle cellule del sangue 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. 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 del 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 e se l'effetto antiaggregante piastrinico non è temporaneamente desiderabile, l'uso del clopidogrel deve essere interrotto 7 giorni prima dell'intervento. Prima di essere sottoposti ad un qualsiasi intervento chirurgico in programma e prima di assumere un qualsiasi nuovo medicinale, i pazienti devono avvisare il medico ed il dentista che sono in trattamento con il clopidogrel. Il clopidogrel prolunga il tempo di sanguinamento e va usato con cautela in pazienti che presentino lesioni a tendenza emorragica (particolarmente gastrointestinali e intraoculari).

I pazienti devono essere avvertiti che l'uso del clopidogrel (da solo o in associazione con ASA) potrebbe prolungare il sanguinamento e che devono informare il medico di ogni sanguinamento insolito (localizzazione o durata).

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

Molto raramente, in seguito all'uso del 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 plasmaferesi.

#### *Ictus ischemico recente*

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: quando il clopidogrel viene somministrato alle dosi raccomandate nei pazienti metabolizzatori lenti del CYP2C19, la formazione del metabolita attivo del clopidogrel è ridotta e l'effetto sulla funzione piastrinica è minore. Sono disponibili test per identificare il genotipo CYP2C19 di un paziente.

Poiché il 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 del metabolita attivo del 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).

#### *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 è limitata in pazienti con moderata disfunzione epatica che possono avere una diatesi emorragica. Il clopidogrel deve quindi essere usato con cautela in questa popolazione (vedere paragrafo 4.2).

#### *Eccipienti*

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

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

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

*Anticoagulanti orali:* la somministrazione contemporanea del clopidogrel e anticoagulanti orali non è raccomandata, dato che può determinare l'aumento dell'intensità dei sanguinamenti (vedere paragrafo 4.4). Anche se la somministrazione del clopidogrel 75 mg/die non ha modificato la farmacocinetica di S-warfarin o l'International Normalised Ratio (INR) nei pazienti in trattamento a lungo termine con warfarin, la co-somministrazione del clopidogrel e warfarin aumenta il rischio di sanguinamento, a causa degli 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):* ASA non ha modificato l'inibizione, mediata dal clopidogrel, dell'aggregazione piastrinica ADP-indotta; il clopidogrel però ha potenziato 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 aumentato in modo significativo il prolungamento del tempo di sanguinamento indotto dall'assunzione del clopidogrel. Tra il clopidogrel e acido acetilsalicilico è possibile un'interazione farmacodinamica, che porta ad un aumento del rischio di sanguinamento. Quindi, l'uso concomitante deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia, il 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 del clopidogrel non si è resa necessaria alcuna 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 eparina è possibile un'interazione farmacodinamica, che porta ad 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 del clopidogrel, farmaci trombolitici fibrino o non-fibrino specifici ed eparine è stata valutata in pazienti con infarto miocardico acuto. L'incidenza di sanguinamento clinicamente significativo era simile a quella osservata quando agenti trombolitici ed eparina sono somministrati insieme con ASA (vedere paragrafo 4.8).

*FANS*: in uno studio clinico condotto su volontari sani, la somministrazione contemporanea del 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 il clopidogrel deve essere eseguita con cautela (vedere paragrafo 4.4).

*Altre terapie concomitanti*: poiché il 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 del 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).

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

*Inibitori della pompa protonica (IPP)*: la somministrazione di omeprazolo, 80 mg una volta al giorno, o contemporaneamente al clopidogrel, o ad una distanza di 12 ore tra le somministrazioni dei due farmaci, 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 l'interazione di esomeprazolo con il clopidogrel sia analoga..

Dati incongruenti sulle implicazioni cliniche di questa interazione farmacocinetica (FC)/farmacodinamica (FD) in termini di eventi cardiovascolari maggiori sono stati segnalati 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 una volta al giorno. Ciò era associato a 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 dimostrazione che altri medicinali che riducono l'acidità gastrica, quali gli anti-H2 (tranne la cimetidina che è un inibitore del CYP2C19) o gli antiacidi, interferiscano con l'attività antiaggregante piastrinica del clopidogrel.

*Altri medicinali:* parecchi altri studi clinici sono stati condotti con il clopidogrel ed altre terapie concomitanti per studiare potenziali interazioni di tipo farmacodinamico e farmacocinetico. Non si sono osservate interazioni farmacodinamiche rilievo clinicamente significative quando il clopidogrel veniva somministrato con atenololo o 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 era modificata dalla somministrazione contemporanea del clopidogrel. Gli antiacidi non hanno alterato il grado di assorbimento del clopidogrel.

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

Oltre alle informazioni descritte sopra sulle specifiche interazioni con medicinali, non sono stati condotti studi di interazione con il clopidogrel e alcuni medicinali 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, agenti antidiabetici (inclusa insulina), agenti antiepilettici e antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa senza evidenza di interazioni avverse clinicamente significative.

#### **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 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 Clopimed.

##### **Fertilità**

Negli studi sugli animali, il clopidogrel non ha mostrato di alterare la fertilità.

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La sicurezza del clopidogrel è stata valutata in più di 44.000 pazienti che hanno partecipato agli studi clinici, di cui oltre 12.000 trattati per 1 anno o più. Nello studio CAPRIE il clopidogrel, alla dose di 75 mg/die, è risultato, nel complesso, comparabile a ASA 325 mg/die indipendentemente dall'età, sesso e razza. 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, durante la quale 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 ASA, l'incidenza complessiva di ogni sanguinamento è stata del 9,3%. L'incidenza dei casi gravi è stata simile per il clopidogrel e per ASA.

Nello studio CURE, non si è verificato eccesso di sanguinamenti maggiori con il 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 invece che sono rimasti in terapia nei 5 giorni precedenti

l'intervento di bypass, l'incidenza è stata del 9,6% per il 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 il 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 basali 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 COMMIT, l'incidenza complessiva di sanguinamenti maggiori non cerebrali o sanguinamenti cerebrali è stata bassa e simile nei due gruppi.

Nello studio ACTIVE-A, l'incidenza complessiva di sanguinamenti maggiori è risultata superiore nel gruppo trattato con il clopidogrel + ASA rispetto al gruppo in trattamento con placebo + ASA (6,7% vs 4,3%). I sanguinamenti maggiori erano maggiormente di origine extracranica in entrambi i gruppi (5,3% nel gruppo del clopidogrel + ASA; 3,5% nel gruppo placebo + ASA) e soprattutto nel tratto gastrointestinale (3,5% con 1,8%). Nel gruppo trattato con il clopidogrel + ASA c'è stato un eccesso di sanguinamento intracranico rispetto al gruppo trattato con placebo + ASA (1,4% con 0,8%, rispettivamente). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i gruppi relativamente all'incidenza di sanguinamento fatale (1,1% nel gruppo del clopidogrel + ASA e 0,7% nel gruppo placebo + ASA) e di ictus emorragico (0,8% e 0,6%, rispettivamente).

Le reazioni avverse che si sono manifestate 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 ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ).

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

| <b>Classificazione per Sistemi e Organi</b> | <b>Comune</b> | <b>Non comune</b>  | <b>Raro</b>                            | <b>Molto raro</b>   |
|---|---------------|--|--|---|
| Patologie del sistema emolinfopoietico      |               | Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia   | Neutropenia, inclusa neutropenia grave | Porpora trombotica trombocitopenica (PTT) (vedere paragrafo 4.4), anemia aplastica, pancitopenia, agranulocitosi, trombocitopenia grave, granulocitopenia, anemia |
| Disturbi del sistema immunitario            |               |  |  | Malattia da siero, reazioni anafilattoidi   |
| Disturbi psichiatrici                       |               |  |  | Allucinazioni, confusione   |
| Patologie del sistema nervoso               |               | Sanguinamento intracranico (sono stati segnalati alcuni casi ad esito fatale), cefalea, parestesia, capogiri |  | Alterazioni del gusto   |
| Patologie dell'occhio                       |               | Sanguinamento intraoculare (congiuntivale, oculare, retinico)  |  |   |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto     |               |  | Vertigine                              |   |

| <b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>                              | <b>Comune</b>  | <b>Non comune</b>   | <b>Raro</b>                | <b>Molto raro</b>  |
|--|--|---|----------------------------|--|
| Patologie vascolari  | Ematoma  |   |                            | Emorragia grave, emorragia da ferita chirurgica, vasculite, ipotensione  |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche                        | Epistassi  |   |                            | Sanguinamento del tratto respiratorio (emottisi, emorragia polmonare), broncospasmo, polmonite interstiziale.  |
| Patologie gastrointestinali  | Emorragia gastrointestinale, diarrea, dolore addominale, dispepsia | Ulcera gastrica e ulcera duodenale, gastrite, vomito, nausea, 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   | Eruzione cutanea, prurito, sanguinamento cutaneo (porpora)  |                            | Dermatite bollosa (necrosi epidermica tossica, sindrome di Stevens Johnson, eritema multiforme), angioedema, esantema eritematoso, orticaria, eczema, lichen planus. |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo        |  |   |                            | Sanguinamento muscoloscheletrico (emartro), 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  |  | Aumento del tempo di sanguinamento, diminuzione della conta dei neutrofili, diminuzione della conta delle piastrine |                            |  |

#### **4.9 Sovradosaggio**

Il sovradosaggio del 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 appropriata terapia. Non è stato trovato alcun antidoto 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: B01AC/04.

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 P2Y<sub>12</sub>, e la conseguente attivazione mediata dall'ADP del complesso glicoproteico GPIIb-IIIa, e pertanto l'aggregazione piastrinica risulta inibita.

A causa del legame irreversibile, le piastrine esposte sono influenzate per il resto della loro vita (circa 7-10 giorni) ed il recupero della funzione piastrinica normale avviene ad un ritmo coerente con il ricambio piastrinico. Anche l'aggregazione piastrinica indotta da agonisti diversi dall'ADP è inibita dal blocco dell'amplificazione dell'attivazione piastrinica dovuta all'ADP rilasciato.

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

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 e ha raggiunto lo stato stazionario tra il terzo ed il settimo giorno. In questa condizione di 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 basali in genere entro 5 giorni dopo l'interruzione del trattamento.

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 ASA, e gli studi CURE, CLARITY, COMMIT e ACTIVE-A di confronto tra il clopidogrel e placebo, entrambi somministrati in associazione con ASA ed altre terapie standard.

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

Lo studio CAPRIE è stato condotto su 19.185 pazienti con aterotrombosi manifestatasi con recente infarto miocardico (<35 giorni), recente ictus ischemico (tra 7 giorni e 6 mesi) o arteriopatia obliterante periferica comprovata (AOP). I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con il 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 primi giorni seguenti l'infarto miocardico acuto.

Il clopidogrel ha ridotto significativamente l'incidenza di nuovi eventi ischemici (endpoint combinato di infarto miocardico, ictus ischemico e morte vascolare) rispetto ad ASA. Nell'analisi "intention to treat", 939 eventi sono stati osservati nel gruppo del 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 1.000 pazienti trattati per 2 anni, a 10 ulteriori pazienti [IC: da 0 a 20] ai quali sono stati evitati nuovi eventi ischemici. L'analisi della mortalità totale quale endpoint secondario non ha mostrato nessuna differenza significativa tra il clopidogrel (5,8%) e ASA (6,0%).

Nell'analisi dei sottogruppi eseguita per patologia qualificante (infarto miocardico, ictus ischemico ed arteriopatia obliterante periferica), il beneficio è apparso essere più consistente (raggiungendo la significatività statistica a p = 0,003) nei pazienti arruolati per arteriopatia obliterante periferica (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 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 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 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 il clopidogrel (dose di carico 300 mg seguita da 75 mg/die, N=6.259) o con placebo (N=6.303), 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. Eparine sono state somministrate in più del 90% dei pazienti e la relativa incidenza di sanguinamento tra il clopidogrel e placebo non è stato significativamente influenzato 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 il 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 trattato con il 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 coronarico (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 i 3 mesi di trattamento, il beneficio osservato nel gruppo del clopidogrel + ASA non era ulteriormente aumentato, mentre il rischio di emorragia persisteva (vedere paragrafo 4.4).

L'uso del clopidogrel nello studio CURE era associato a 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 il 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 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 il clopidogrel e 363 (5,8%) nel gruppo trattato con placebo]. Non si è osservato alcun 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 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 del clopidogrel rispetto a placebo per l'endpoint co-primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus) ed anche 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 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.

I benefici osservati con il clopidogrel si sono dimostrati indipendenti 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 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 il clopidogrel

(dose di carico di 300 mg, seguita da 75 mg/die, n=1.752) oppure placebo (n=1.739), entrambi in associazione con ASA (dose di carico da 150 a 325 mg, seguita da 75-162 mg/die), un agente fibrinolitico e, laddove necessario, eparina. I pazienti sono stati osservati per 30 giorni. L'endpoint primario era rappresentato dalla comparsa di occlusione dell'arteria correlata all'infarto, riscontrabile all'angiografia pre-dimissione, oppure morte, oppure recidiva di IM prima della coronarografia. Per i pazienti che non sono stati sottoposti a coronarografia, l'endpoint primario era rappresentato da morte o recidiva di IM entro il giorno 8 oppure entro la dimissione dall'ospedale. La popolazione dei pazienti includeva il 19,7% di donne e il 29,2% di pazienti di età  $\geq 65$  anni. Globalmente, il 99,7% dei pazienti ha ricevuto fibrinolitici (fibrino specifici: 68,7%, non fibrino specifici: 31,1%), l'89,5% eparina, il 78,7% beta bloccanti, il 54,7% ACE inibitori e il 63% statine.

L'incidenza dell'endpoint 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 dell'odds del 36% a favore del clopidogrel (95% CI: 24, 47%;  $p < 0,001$ ), principalmente correlata ad una riduzione delle occlusioni delle arterie correlate all'infarto. Tale beneficio è stato coerente in tutti i sottogruppi prespecificati, inclusi i sottogruppi per età e sesso, localizzazione dell'infarto e tipo di fibrinolitico o eparina utilizzati.

Lo studio COMMIT con disegno fattoriale 2x2 ha arruolato 45.852 pazienti che si presentavano entro le 24 ore dall'inizio dei sintomi di sospetto IM, con il supporto di anomalie all'ECG (ad es. innalzamento del tratto ST, abbassamento del tratto ST oppure blocco di branca sinistro). I pazienti hanno ricevuto 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 endpoint 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.

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.

#### Fibrillazione atriale

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

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

Lo studio ACTIVE-A (n=7.544) era uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha confrontato il clopidogrel 75 mg/die + ASA (N=3.772) con placebo + ASA (N=3.782). La dose raccomandata di ASA era compresa tra 75 e 100 mg/die. I pazienti sono stati trattati fino a un massimo di 5 anni.

I pazienti randomizzati nel programma ACTIVE dovevano presentare FA documentata, ad es. FA permanente o almeno 2 episodi di FA intermittente che si erano verificati negli ultimi 6 mesi, e dovevano possedere almeno uno dei seguenti fattori di rischio: età  $\geq 75$  anni oppure età compresa tra 55 e 74 anni e o diabete mellito che richiedeva una terapia farmacologica o pregresso IM documentato o malattia coronarica documentata; in trattamento per ipertensione sistemica; pregresso ictus, attacco ischemico transitorio (TIA) o embolia sistemica non a carico del SNC; disfunzione ventricolare sinistra con frazione di eiezione del ventricolo sinistro  $< 45\%$ ; documentata arteriopatia obliterante periferica. Il punteggio CHADS<sub>2</sub> medio era 2.0 (range 0-6).

I principali criteri di esclusione dei pazienti erano costituiti da ulcera peptica documentata nei 6 mesi precedenti; precedente emorragia intracerebrale; trombocitopenia importante (conta piastrinica  $< 50 \times 10^9/l$ ); necessità del clopidogrel o anticoagulanti orali (OAC); o intolleranza a uno dei due componenti.

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

Il 41,8% della popolazione in studio era rappresentato da donne. L'età media era 71 anni, il 41,6% dei pazienti era di età  $\geq 75$  anni. In totale, il 23% dei pazienti è stato trattato con antiaritmici, il 52,1% con beta bloccanti, il 54,6% con ACE inibitori ed il 25% con statine.

Il numero di pazienti che ha raggiunto l'endpoint primario (tempo al primo episodio di ictus, IM, embolia sistemica non a carico del SNC o morte vascolare) è stato di 832 pazienti (22,1%) nel gruppo trattato con il clopidogrel + ASA e di 924 pazienti (24,4%) nel gruppo trattato con placebo + ASA (riduzione del rischio relativo dell'11, 1%; 95% IC 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 il clopidogrel + ASA e in 408 pazienti (10,8%) trattati con placebo + ASA (riduzione del rischio relativo del 28,4%; 95% IC, 16,8%-38,3%;  $p=0,00001$ ).

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Clopimed in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione degli eventi tromboembolici (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### *Assorbimento*

Dopo dosi orali singole e ripetute di 75 mg/die, il clopidogrel viene rapidamente assorbito. Il picco medio dei livelli plasmatici del farmaco come tale (circa 2,2-2,5 ng/ml dopo una singola dose orale di 75 mg) si verifica 45 minuti circa dopo la somministrazione. L'assorbimento è almeno del 50% sulla base dell'escrezione urinaria dei metaboliti del clopidogrel.

### *Distribuzione*

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

### *Metabolismo*

Il clopidogrel è ampiamente metabolizzato dal fegato. In vitro e in vivo, il clopidogrel è metabolizzato secondo due vie metaboliche principali: una mediata dalle esterasi, che porta all'idrolisi nel suo derivato acido carbossilico inattivo (85% dei metaboliti circolanti), e una mediata da molteplici citocromi P450. Il clopidogrel è dapprima metabolizzato al metabolita intermedio 2-oxo-clopidogrel. La successiva trasformazione del metabolita intermedio 2-oxo-clopidogrel porta alla formazione del metabolita attivo, un derivato tiolico del clopidogrel. In vitro, questa via metabolica è mediata da CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 e CYP2B6. Il metabolita tiolico attivo che è stato isolato in vitro si lega rapidamente ed irreversibilmente ai recettori piastrinici, con conseguente inibizione dell'aggregazione piastrinica.

Dopo somministrazione di una singola dose di carico da 300 mg del clopidogrel, la  $C_{max}$  del metabolita attivo è risultata due volte superiore a quella dopo somministrazione della dose di mantenimento di 75 mg per la durata di quattro giorni. La  $C_{max}$  si osserva approssimativamente tra 30 e 60 minuti dopo la somministrazione.

### *Eliminazione*

Nell'uomo, dopo una dose orale del clopidogrel marcato con  $^{14}C$ , circa il 50% viene escreto nelle urine e circa il 46% nelle feci entro 120 ore dalla somministrazione. Dopo una dose orale singola di 75 mg, il clopidogrel ha una emivita di circa 6 ore. L'emivita di eliminazione del principale metabolita circolante (inattivo) era 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-oxo-clopidogrel. La farmacocinetica del metabolita attivo del clopidogrel e gli effetti antiplastrinici, misurati con metodiche di aggregazione piastrinica ex vivo, variano a seconda del genotipo del CYP2C19.

L'allele CYP2C19\*1 esprime un metabolismo pienamente funzionale, mentre gli alleli CYP2C19\*2 e CYP2C19\*3 non sono funzionali. Gli alleli CYP2C19\*2 e CYP2C19\*3 costituiscono la maggior parte degli alleli a ridotta funzionalità nei metabolizzatori lenti caucasici (85 %) e asiatici (99 %). Altri alleli associati ad un metabolismo assente o ridotto sono meno frequenti e includono CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 e \*8. Un paziente metabolizzatore lento possiederà due alleli non funzionanti come riportato sopra. Le frequenze pubblicate per i genotipi del CYP2C19 appartenenti a metabolizzatori lenti sono approssimativamente del 2 % per i caucasici, 4 % per i neri e 14 % per i cinesi. Sono disponibili dei test per identificare il genotipo CYP2C19 di un paziente.

Uno studio cross-over su 40 soggetti sani, 10 soggetti per ciascuno dei 4 gruppi metabolizzatori del CYP2C19 (ultrarapido, estensivo, intermedio e lento), ha valutato la risposta farmacocinetica e antiplastrinica utilizzando il clopidogrel 300 mg seguito da 75 mg/die e 600 mg seguito da 150 mg/die per una durata di 5 giorni (stato stazionario) per ciascun gruppo. Non sono state rilevate differenze sostanziali nell'esposizione al metabolita attivo e nell'inibizione media dell'aggregazione piastrinica (IPA) tra i soggetti metabolizzatori ultrarapidi, estensivi e intermedi. Nei soggetti metabolizzatori lenti, l'esposizione al metabolita attivo è diminuita del 63-71 % rispetto ai metabolizzatori estensivi. La risposta antiplastrinica in seguito a un regime posologico di 300 mg/75 mg era diminuita nei soggetti metabolizzatori lenti con IPA media (5  $\mu$ M ADP) del 24 % (24 ore) e del 37 % (giorno 5) rispetto all'IPA riscontrata nei metabolizzatori estensivi del 39 % (24 ore) e del 58 % (giorno 5) e a quella osservata nei metabolizzatori intermedi del 37 % (24 ore) e del 60 % (giorno 5). Quando i metabolizzatori lenti hanno ricevuto un regime posologico di 600 mg/150 mg, l'esposizione al metabolita attivo è stata superiore rispetto all'esposizione riscontrata nel gruppo trattato con un regime posologico di 300 mg/75 mg. Inoltre, l'IPA è stata del 32 % (24 ore) e del 61 % (giorno 5), un valore superiore a quello osservato nel gruppo di metabolizzatori lenti trattati con un regime posologico di 300 mg/75 mg ed è stata simile a quella degli altri gruppi di metabolizzatori del CYP2C19 trattati con un regime posologico di 300 mg/75 mg. I risultati provenienti dagli studi clinici non hanno stabilito un regime posologico appropriato per questa popolazione di pazienti.

In accordo ai risultati sopra riportati, una meta-analisi che comprendeva 6 studi per un totale di 335 soggetti trattati con il clopidogrel allo stato stazionario, ha mostrato una diminuzione dell'esposizione al metabolita attivo del 28 % per i metabolizzatori intermedi e del 72 % per i metabolizzatori lenti, mentre l'inibizione dell'aggregazione piastrinica (5  $\mu$ M ADP) era diminuita con differenze nell'IPA del 5,9 % e del 21,4 %, rispettivamente, in confronto ai metabolizzatori estensivi.

L'influenza del genotipo CYP2C19 sui risultati clinici nei pazienti trattati con il clopidogrel non è stata valutata in studi clinici prospettici, randomizzati e controllati. Tuttavia, esiste un certo numero di analisi retrospettive per valutare questo effetto nei pazienti trattati con il clopidogrel per i quali esistono risultati sul genotipo: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) e ACTIVE-A (n=601), ed un certo numero di studi di coorte pubblicati.

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

Nello studio CHARISMA e in uno studio di coorte (Simon) si è osservato un aumento dell'incidenza di eventi solo nei soggetti metabolizzatori lenti rispetto ai metabolizzatori estensivi.

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

Nessuna di queste analisi era adeguatamente dimensionata per rilevare differenze degli esiti nei metabolizzatori lenti.

#### Popolazioni speciali

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

#### *Compromissione renale*

Dopo dosi ripetute di 75 mg/die del 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 del clopidogrel. In aggiunta, la tollerabilità clinica è stata buona in tutti i pazienti.

#### *Insufficienza epatica*

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

#### *Razza*

La prevalenza degli alleli del CYP2C19 che portano ad una attività metabolica intermedia e lenta del CYP2C19 varia secondo la razza/etnia (vedere farmacogenetica). Dalla letteratura, sono disponibili dati limitati nelle popolazioni asiatiche per valutare l'implicazione clinica della genotipizzazione di questo CYP sui risultati clinici degli eventi.

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

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

A dosi molto elevate, è stata anche segnalata 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 del 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, è stato testato in una serie di studi di genotossicità in vitro e in vivo, e 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 il 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 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo (E421)  
Cellulosa microcristallina  
Silice colloidale anidra  
Acido stearico (E570)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

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

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

Scatole di cartone contenenti 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 e 100 compresse confezionate in blister PVC/PVDC/Alu o in blister Alu/Alu.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

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

Helm AG  
Nordkanalstr. 28  
20097 Amburgo  
Germania

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

AIC n.

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

Gennaio 2012

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