

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopidogrel BGR 75 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 108.25 mg di lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film rosa, rotonde e leggermente convesse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione secondaria di eventi di origine aterotrombotica

Clopidogrel è indicato nei:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

- Adulti e popolazione anziana
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 consiglia

che la dose di ASA non sia superiore a 100 mg. La durata ottimale del trattamento non è stata formalmente stabilita. I dati degli studi clinici sostengono l'uso fino a 12 mesi e il beneficio massimo è stato osservato a 3 mesi (vedere paragrafo 5.1).

- infarto miocardico acuto con innalzamento del tratto ST: clopidogrel deve essere somministrato in dose singola giornaliera di 75 mg iniziando con una dose di carico di 300 mg in associazione ad ASA, con o senza trombolitici. Nei pazienti di età superiore ai 75 anni clopidogrel deve essere iniziato senza dose di carico. La terapia combinata deve essere iniziata prima possibile dal momento della comparsa dei sintomi e continuata per almeno 4 settimane. Il beneficio dell'associazione di clopidogrel con ASA oltre le quattro settimane non è stato studiato in questo contesto (vedere paragrafo 5.1).

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

Se viene omessa una dose:

- entro 12 ore dall'assunzione programmata: il paziente deve assumere immediatamente la dose e prendere la dose successiva all'orario abituale.
 - se sono trascorse più di 12 ore: il paziente deve prendere la dose successiva all'orario abituale e non deve prendere una dose doppia.
- Popolazione pediatrica
Clopidogrel non deve essere usato nei bambini a causa di problematiche di efficacia (vedere paragrafo 5.1).
 - Insufficienza renale
L'esperienza terapeutica in pazienti con insufficienza renale è limitata (vedere paragrafo 4.4).
 - Insufficienza epatica
L'esperienza terapeutica in pazienti con moderata disfunzione epatica che possono avere una diatesi emorragica è limitata (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Uso orale.

La compressa può essere assunta durante o lontano dai pasti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 2 o al paragrafo 6.1.
- Insufficienza epatica severa.
- Sanguinamento patologico in atto come ad es. in presenza di ulcera peptica o di emorragia intracranica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'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 acido acetilsalicilico (ASA), eparina, inibitori della glicoproteina IIb/IIIa o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) compresi gli inibitori della COX-2, o gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), o forti induttori del CYP2C19 o altri farmaci associati a rischio di sanguinamento come la pentossifillina (vedere paragrafo 4.5). I pazienti devono essere accuratamente seguiti per individuare

ogni segno di sanguinamento, compreso il sanguinamento occulto, in particolare durante le prime settimane di trattamento e/o dopo procedure cardiache invasive o interventi chirurgici. La somministrazione contemporanea di clopidogrel e anticoagulanti orali non è consigliata poiché può determinare l'aumento dell'intensità dei sanguinamenti (vedere paragrafo 4.5).

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

Emofilia acquisita

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

Ictus ischemico recente

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 al dosaggio raccomandato 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).

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

Substrati del CYP2C8

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

Reazioni crociate tra le tienopiridine

I pazienti devono essere valutati per la storia clinica di ipersensibilità alle tienopiridine (come

clopidogrel, ticlopidina, prasugrel) dal momento che una reattività crociata è stata riportata tra le tienopiridine (vedere paragrafo 4.8 “Effetti indesiderati”). Le tienopiridine possono provocare reazioni allergiche da moderate a severe come rash, angioedema o reazioni ematologiche crociate quali trombocitopenia e neutropenia. I pazienti che hanno manifestato una precedente reazione allergica e/o ematologica ad una tienopiridina possono avere un aumentato rischio di sviluppare la stessa o un'altra reazione ad un'altra tienopiridina. Si consiglia di monitorare i segni di ipersensibilità in pazienti con un'allergia nota alle tienopiridine.

Insufficienza renale

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

Insufficienza epatica

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

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Anticoagulanti orali: la somministrazione contemporanea di clopidogrel e anticoagulanti orali non è consigliata poiché 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 Normalised Ratio (INR) nei pazienti in trattamento a lungo termine con warfarin, la co-somministrazione di clopidogrel e warfarin aumenta il rischio di sanguinamento a causa degli 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).

ASA: ASA non modifica l'inibizione, mediata da clopidogrel, dell'aggregazione piastrinica ADP-indotta mentre clopidogrel 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 ASA 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 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 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 naproxene ha aumentato il sanguinamento gastrointestinale occulto. Tuttavia per la mancanza di studi di interazione con altri FANS, attualmente non risulta chiaro se esiste un aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale con tutti i FANS. Di conseguenza, la somministrazione contemporanea di FANS compresi gli inibitori della COX-2 e clopidogrel va eseguita con cautela (vedere paragrafo 4.4).

SSRI: dal momento che gli SSRI influenzano l'attivazione piastrinica e aumentano il rischio di sanguinamento, la somministrazione concomitante di SSRI con clopidogrel deve essere effettuata con cautela.

Altre terapie concomitanti:

Induttori del CYP2C19

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

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

Inibitori del CYP2C19

Poiché 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 e farmacodinamica 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 anti H2 o gli

antiacidi interferiscano con l'attività antiaggregante piastrinica di clopidogrel.

Terapia anti-retrovirale potenziata (ART): i pazienti affetti da HIV trattati con terapie anti-retrovirali potenziate (ART) sono ad alto rischio di eventi vascolari.

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

Altri medicinali:

Parecchi altri studi clinici sono stati condotti con clopidogrel ed altre terapie concomitanti per studiare potenziali interazioni di tipo farmacodinamico e farmacocinetico. Non si sono osservate interazioni farmacodinamiche di rilievo 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 al 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 aumentate 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 farmaci, 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.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Poiché non sono disponibili dati clinici relativi all'esposizione 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 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 BGR.

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 per ASA.

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

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

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

Nello studio ACTIVE-A, il tasso complessivo di sanguinamenti maggiori è risultato superiore nel gruppo trattato con clopidogrel più ASA rispetto al gruppo in trattamento con placebo più ASA (6,7% vs 4,3%). I sanguinamenti maggiori erano principalmente di origine extracraniale in entrambi i gruppi (5,3% nel gruppo clopidogrel + ASA; 3,5% nel gruppo placebo più ASA), manifestatisi per lo più nel tratto gastrointestinale (3,5% vs 1,8%). Nel gruppo trattato con clopidogrel più ASA è stato osservato un eccesso di sanguinamenti intracranici rispetto al gruppo trattato con placebo + ASA (1,4% vs 0,8% rispettivamente). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i gruppi relativamente al tasso di emorragia fatale (1,1% nel gruppo clopidogrel più ASA e 0,7% nel gruppo placebo più ASA) e di ictus emorragico (0,8% e 0,6% rispettivamente).

Tabella delle reazioni avverse

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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); 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, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro, non nota*
Patologie del sistema emolinfopoiетico		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, inclusa neutropenia grave	Porpora trombotica trombotocitopenica (PTT) (vedere paragrafo 4.4), anemia aplastica, pancitopenia, agranulocitosi, trombocitopenia grave, emofilia acquisita A, granulocitopenia, anemia
Patologie cardiache				Sindrome di Kounis (angina allergica vasospastica / infarto miocardico allergico) nel contesto di una reazione di ipersensibilità dovuta a clopidogrel *
Disturbi del sistema immunitario				Malattia da siero, reazioni anafilattoidi, reazione crociata di ipersensibilità tra le tienopiridine (come ticlopidina, prasugrel) (vedere paragrafo 4.4)*, sindrome insulinica autoimmune, che può portare a grave ipoglicemia, in particolare nei pazienti con sottotipo HLA DRA4 (più frequente nella popolazione giapponese)*
Disturbi psichiatrici				Allucinazioni, confusione
Patologie del sistema nervoso		Sanguinamento intracranico (sono stati segnalati alcuni casi ad esito fatale), cefalea, parestesia, capogiro		Alterazioni del gusto, ageusia
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 (necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens Johnson, eritema multiforme, pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP)), angioedema, sindrome di ipersensibilità indotta da farmaci, rash da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), rash eritematoso o esfoliativo, orticaria, eczema, 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 del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Sanguinamento muscoloscheletrico (emartro), artrite, artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie		Ematuria		Glomerulonefrite, aumento della

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sanguinamento in sede di iniezione			Febbre
Esami diagnostici		Aumento del tempo di sanguinamento, diminuzione dei neutrofili, diminuzione delle piastrine		

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo 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 riportato nell' [Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

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

Non sono noti antidoti 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antitrombotici, Antiaggreganti piastrinici, esclusa eparina, codice ATC: B01AC-04.

Meccanismo d'azione

Clopidogrel è un profarmaco, uno dei suoi metaboliti è un inibitore dell'aggregazione piastrinica. Clopidogrel deve essere metabolizzato dagli enzimi del CYP450 per produrre il metabolita attivo che inibisce l'aggregazione piastrinica.

Il metabolita attivo di clopidogrel inibisce selettivamente il legame dell'adenosina-difosfato (ADP) al suo recettore piastrinico P2Y₁₂, e di conseguenza inibisce l'attivazione del complesso glicoproteico GPIIb-IIIa mediata dall'ADP, e pertanto l'aggregazione piastrinica risulta inibita.

A causa del legame irreversibile, le piastrine esposte a clopidogrel sono influenzate per il resto della loro vita (circa 7-10 giorni) ed il recupero della funzione piastrinica normale avviene con un andamento dipendente dal 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 dall'attività degli enzimi del CYP450, alcuni dei quali sono polimorfi o soggetti a inibizione da altri medicinali, non tutti i pazienti avranno un'inibizione piastrinica adeguata.

Effetti farmacodinamici

Dosi ripetute di 75 mg al giorno hanno prodotto una notevole inibizione dell'aggregazione piastrinica ADP-indotta già dal primo giorno; l'inibizione è aumentata progressivamente fino a stabilizzarsi tra il

terzo ed il settimo giorno. In questa condizione di "steady-state" 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 clinica

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

Infarto miocardico recente, 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. 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 composito 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 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 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 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 un'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 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 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 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 ≥ 65 anni. Globalmente il 99,7% dei pazienti hanno ricevuto fibrinolitici (fibrino specifici: 68,7%, non fibrino specifici: 31,1%), l'89,5% eparina, il 78,7% beta bloccanti, il 54,7% ACE inibitori e il 63% statine.

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

Lo studio COMMIT con disegno fattoriale 2x2 ha arruolato 45.852 pazienti che si presentavano entro le 24 ore dall'inizio dei sintomi di sospetto IM, con il supporto di anomalie all'ECG (ad es. innalzamento del tratto ST, abbassamento del tratto ST oppure blocco di branca sinistro). I pazienti hanno ricevuto clopidogrel (75 mg/die, $n=22,961$) oppure placebo ($n=22,891$), in associazione con ASA (162 mg/die), per 28 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale. Gli endpoints co-primari erano morte da qualsiasi causa e la prima comparsa di re-infarto, ictus o morte. La popolazione ha incluso il 27,8% di donne, il 58,4% di pazienti di età ≥ 60 anni (26% ≥ 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.

De-escalation degli inibitori del P2Y12 nella sindrome coronarica acuta (ACS)

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

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

TOPIC (*Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*)

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

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

L'endpoint primario, un composito di morte cardiovascolare, ictus, rivascolarizzazione urgente e sanguinamento secondo BARC (Bleeding Academic Research Consortium) ≥ 2 a 1 anno dopo ACS, si è verificato in 43 pazienti (13,4%) nel gruppo DAPT de-escalata e in 85 pazienti (26,3%) nel gruppo DAPT invariata ($p < 0,01$). Questa differenza statisticamente significativa è stata determinata

principalmente da un minor numero di eventi emorragici, con nessuna differenza riportata negli endpoint ischemici ($p = 0,36$), mentre il sanguinamento secondo BARC ≥ 2 si è verificato meno frequentemente nel gruppo DAPT de-escalata (4,0%) rispetto al 14,9% nel gruppo DAPT invariata ($p < 0,01$). Gli eventi emorragici, definiti secondo tutti i gradi BARC, si sono verificati in 30 pazienti (9,3%) nel gruppo DAPT de-escalata e in 76 pazienti (23,5%) nel gruppo DAPT invariata ($p < 0,01$).

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

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

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

L'endpoint primario (incidenza combinata di morte CV, infarto miocardico, ictus e grado di sanguinamento secondo BARC ≥ 2 a 12 mesi) è stato raggiunto dimostrando la non inferiorità. 95 pazienti (7%) nel gruppo di de-escalation guidata e 118 pazienti (9%) nel gruppo di controllo (p non inferiorità = 0.0004) hanno avuto un evento. La de-escalation guidata non ha comportato un aumento del rischio combinato di eventi ischemici (2,5% nel gruppo de-escalation vs 3,2% nel gruppo di controllo, p non inferiorità = 0,0115), né del principale endpoint secondario di sanguinamento secondo BARC ≥ 2 (5% nel gruppo de-escalation contro il 6% nel gruppo di controllo ($p = 0.23$)). L'incidenza cumulativa di tutti gli eventi emorragici (grado BARC da 1 a 5) è stata del 9% (114 eventi) nel gruppo di de-escalation guidata rispetto all'11% (137 eventi) nel gruppo di controllo ($p = 0,14$).

Fibrillazione atriale

Gli studi ACTIVE-W e ACTIVE-A, studi 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 clopidogrel e ASA.

Lo studio ACTIVE-A ($n=7.544$) è uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha confrontato 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 ≥ 75 anni oppure età compresa tra 55 e 74 anni e 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 CHADS₂ medio era 2.0 (range 0-6).

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

Il 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 basava sulla riluttanza del paziente ad assumere un AVK.

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

Il numero di pazienti che ha raggiunto l'endpoint primario (tempo al primo episodio di ictus, IM, embolia sistemica non a carico del SNC o morte vascolare) è stato di 832 pazienti (22,1%) nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA e di 924 pazienti (24,4%) nel gruppo trattato con placebo + ASA (riduzione del rischio relativo dell'11, 1%; 95% CI 2,4% -19,1%; $p=0,013$), dovuto principalmente alla forte riduzione dell'incidenza di ictus. L'ictus si è presentato in 296 pazienti (7,8%) trattati con clopidogrel + ASA e in 408 pazienti (10,8%) trattati con placebo + ASA (riduzione del rischio relativo del 28,4%; 95% CI, 16,8%-38,3%; $p=0,00001$).

Popolazione pediatrica

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo dosi orali singole e ripetute di 75 mg/die, clopidogrel viene rapidamente assorbito. Il picco dei livelli plasmatici del farmaco come tale (circa 2,2-2,5 ng/ml dopo una singola dose orale di 75 mg) si

verificano 45 minuti circa dopo la somministrazione. L'assorbimento è almeno del 50% sulla base dell'escrezione urinaria dei metaboliti di clopidogrel.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Clopidogrel è ampiamente metabolizzato dal fegato. *In vitro* e *in vivo*, clopidogrel è metabolizzato secondo due vie metaboliche principali: una mediata dall'esterasi che porta all'idrolisi nel suo derivato carbossilico acido inattivo (85% dei metaboliti circolanti), e una mediata da molteplici CYP P450. 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. 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 ed irreversibilmente ai recettori piastrinici, con conseguente inibizione dell'aggregazione piastrinica.

Dopo somministrazione di una singola dose di carico da 300 mg di 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 4 giorni. La C_{max} si osserva approssimativamente tra 30 e 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 una dose singola di 75 mg, clopidogrel ha un'emivita di circa 6 ore. L'emivita di eliminazione del principale metabolita circolante (inattivo) è di otto ore sia dopo somministrazione di dose singola che ripetuta.

Farmacogenetica

Il CYP2C19 è coinvolto nella formazione sia del metabolita attivo che del metabolita intermedio 2-oxo-clopidogrel. La farmacocinetica del metabolita attivo di clopidogrel e gli effetti antiplastrinici, misurati con metodiche di aggregazione piastrinica *ex-vivo*, variano a seconda del genotipo del CYP2C19. L'allele CYP2C19*1 è responsabile di un metabolismo pienamente funzionante mentre gli alleli CYP2C19*2 e CYP2C19*3 non sono funzionanti. Gli alleli CYP2C19*2 e CYP2C19*3 costituiscono la maggior parte degli alleli a ridotta funzionalità nei metabolizzatori lenti caucasici (85%) e negli asiatici (99%). Altri alleli associati ad un metabolismo assente o ridotto sono meno frequenti e includono CYP2C19*4, *5, *6, *7 e *8. Un soggetto 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 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 ed intermedi. Nei soggetti metabolizzatori lenti, l'esposizione al metabolita attivo è diminuita del 63-71% rispetto ai metabolizzatori estensivi. La risposta antiplastrinica in seguito a un regime posologico di 300 mg/75 mg di clopidogrel, era diminuita nei soggetti metabolizzatori lenti con IPA media (5 μM ADP) del 24% (24 ore) e del 37% (giorno 5) rispetto all'IPA riscontrata nei metabolizzatori estensivi del 39% (24 ore) e del 58% (giorno 5) e a quella osservata nei metabolizzatori intermedi del 37% (24 ore) e del 60% (giorno 5). Quando i metabolizzatori lenti hanno ricevuto un regime posologico di 600 mg/150 mg, l'esposizione al metabolita attivo è stata superiore rispetto all'esposizione riscontrata nel gruppo trattato con clopidogrel 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 dosaggio appropriato per questa popolazione di pazienti.

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

L'influenza del genotipo CYP2C19 sui risultati clinici nei pazienti trattati con clopidogrel non è stata valutata in studi clinici prospettici, randomizzati e controllati. Tuttavia, esistono un certo numero di analisi retrospettive al fine di valutare questo effetto nei pazienti trattati con clopidogrel per i quali esistono risultati sul genotipo: CURE (n=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 sia intermedi che lenti ha riportato una incidenza maggiore di eventi cardiovascolari (morte, infarto del miocardio e ictus) o trombotici da stent rispetto ai metabolizzatori estensivi.

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

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

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

Popolazioni speciali

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

Insufficienza 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.

Insufficienza epatica

Dopo dosi ripetute di clopidogrel 75 mg/die per 10 giorni in pazienti con grave insufficienza 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 ridotta e intermedia 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 sugli eventi clinici.

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 babuino 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 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Lattosio

Cellulosa microcristallina

Macrogol 6000

Olio di ricino idrogenato

Rivestimento:

Ipromellosa

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro rosso (E172)

Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

Blister (OPA/Al/PVC-Al)

3 anni

Flacone HDPE

3 anni

Dopo la prima apertura del flacone, il medicinale deve essere utilizzato entro 2 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister (OPA/Al/PVC-Al)

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

Flacone HDPE

Prima dell'apertura:

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare per la conservazione.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Dopo l'apertura:

Non conservare sopra i 25°C.
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in OPA/Al/PVC -Al contenente 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100 e 120 compresse rivestite con film.

Flacone HDPE (volume 15 ml), chiusura PP con dissecante: 30 compresse rivestite con film in una scatola.

Flacone HDPE (volume 150 ml), chiusura PP con dissecante: 500 compresse rivestite con film in una scatola.

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

Laboratoires BIOGARAN
15, boulevard Charles de Gaulle
92707 Colombes Cedex
Francia

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Per il blister

7 compresse rivestite con film: EU/1/09/558/001
14 compresse rivestite con film: EU/1/09/558/002
28 compresse rivestite con film: EU/1/09/558/003
30 compresse rivestite con film: EU/1/09/558/004
50 compresse rivestite con film: EU/1/09/558/005
56 compresse rivestite con film: EU/1/09/558/006
60 compresse rivestite con film: EU/1/09/558/007
84 compresse rivestite con film: EU/1/09/558/008
90 compresse rivestite con film: EU/1/09/558/009
100 compresse rivestite con film: EU/1/09/558/010

Per il flacone

30 compresse rivestite con film: EU/1/09/558/011
500 compresse rivestite con film: EU/1/09/558/012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 Settembre 2009.
Data del rinnovo più recente: 8 Maggio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
ul. Równoległa 5
02-235 Warszawa
Polonia

KRKA - FARMA d.o.o.,
V. Holjevca 20/E
10450 Jastrebarsko
Croazia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile per il rilascio dello specifico lotto.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Non pertinente