

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clopidogrel Viatris 75 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 2,5 mg di lattosio (come monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compresse rosa, rotonde, biconvesse, rivestite con film.

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), ictus ischemico (da 7 giorni fino a meno di 6 mesi) o arteriopatia 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 in pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo (compresi i pazienti sottoposti a posizionamento di stent) o nei pazienti in terapia farmacologica candidati alla terapia trombolitica/fibrinolitica.

In pazienti con attacco ischemico transitorio (TIA) a rischio da moderato ad alto o ictus ischemico minore (IS)

Clopidogrel in associazione con ASA è indicato in:

- Pazienti adulti con TIA a rischio da moderato ad alto (punteggio ABCD¹ ≥4) o IS minore (NIHSS² ≤3) entro 24 ore dall'evento TIA o IS.

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.

¹ Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, and Diabetes mellitus diagnosis

² National Institutes of Health Stroke Scale

Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

- Adulti e anziani

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 dose di carico di 300 mg o 600 mg. Una dose di carico di 600 mg può essere presa in considerazione nei pazienti di età < 75 anni quando è previsto un intervento coronarico percutaneo (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con clopidogrel deve continuare 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:
 - per i pazienti trattati con terapia medica, idonei alla terapia trombolitica/fibrinolitica: 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 trattati con sola terapia farmacologica di età superiore ai 75 anni clopidogrel deve essere iniziato senza dose di carico. La terapia combinata deve essere iniziata il prima possibile dal momento della comparsa dei sintomi e continuata per almeno 4 settimane. Il beneficio dell'associazione di clopidogrel con ASA oltre le quattro settimane non è stato studiato in questo contesto (vedere paragrafo 5.1).
 - Quando è previsto un intervento coronarico percutaneo (PCI)
 - Clopidogrel deve essere iniziato a una dose di carico di 600 mg in pazienti sottoposti a PCI primaria e in pazienti sottoposti a PCI più di 24 ore dopo aver ricevuto la terapia fibrinolitica. Nei pazienti di età ≥75 anni, la dose di carico di 600 mg deve essere somministrata con cautela (vedere paragrafo 4.4).
 - La dose di carico di clopidogrel 300 mg deve essere somministrata nei pazienti sottoposti a PCI entro 24 ore dalla somministrazione della terapia fibrinolitica.

Il trattamento con clopidogrel deve essere continuato alla dose di 75 mg una volta al giorno in associazione ad ASA 75 mg-100 mg al giorno. La terapia combinata deve essere iniziata il prima possibile dopo l'inizio dei sintomi e continuata fino a 12 mesi (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti adulti con TIA a rischio da moderato ad alto o IS minore: Ai pazienti adulti con TIA a rischio da moderato ad alto (punteggio ABCD2 ≥4) o IS minore (NIHSS ≤3) deve essere somministrata una dose di carico di clopidogrel 300 mg seguita da clopidogrel 75 mg una volta al giorno in combinazione con ASA (75 mg -100 mg una volta al giorno). Il trattamento con clopidogrel e ASA deve essere iniziato entro 24 ore dall'evento e continuato per 21 giorni, seguito da una singola terapia antiplastrinica.

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.

Popolazioni speciali

- **Pazienti anziani**

Sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q):

- Una dose di carico di 600 mg può essere presa in considerazione nei pazienti di età <75 anni quando è previsto un intervento coronarico percutaneo (vedere paragrafo 4.4).

Infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST:

- Per i pazienti trattati con terapia medica idonei alla terapia trombolitica/fibrinolitica: nei pazienti di età superiore a 75 anni clopidogrel deve essere iniziato senza una dose di carico.

Per i pazienti sottoposti a PCI primaria e per i pazienti sottoposti a PCI più di 24 ore dopo aver ricevuto la terapia fibrinolitica:

- Nei pazienti di età ≥75 anni, la dose di carico di 600 mg deve essere somministrata con cautela (vedere paragrafo 4.4).

- **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 presa 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 grave.
- 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 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). A causa dell'aumentato rischio di emorragia, la triplice terapia antiaggregante (clopidogrel + ASA + dipiridamolo) per la prevenzione secondaria dell'ictus non è raccomandata nei pazienti con ictus ischemico acuto non cardioembolico o TIA (vedere paragrafo 4.5 e paragrafo 4.8). I pazienti devono essere accuratamente seguiti per individuare ogni segno di sanguinamento, compreso il sanguinamento occulto, in particolare durante le prime settimane di trattamento e/o dopo procedure cardiache invasive o interventi chirurgici. La somministrazione contemporanea di clopidogrel e anticoagulanti orali non è consigliata dato che può determinare l'aumento dell'intensità dei sanguinamenti (vedere paragrafo 4.5).

Se un paziente deve sottopersi 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 gastrintestinali 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.

L'uso della dose di carico di clopidogrel 600 mg non è raccomandato nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST e di età ≥ 75 anni a causa dell'aumentato rischio di sanguinamento in questa popolazione.

A causa dei dati clinici limitati nei pazienti di età ≥ 75 anni con STEMI sottoposti a PCI e dell'aumentato rischio di sanguinamento, l'uso della dose di carico di clopidogrel 600 mg deve essere preso in considerazione solo dopo una valutazione individuale del rischio di sanguinamento del paziente da parte del medico.

Porpora trombotica trombocitopenica (PTT)

Molto raramente, in seguito all'uso di clopidogrel, talvolta dopo una breve esposizione, è stata segnalata porpora trombotica trombocitopenica (PTT). Questa è caratterizzata da trombocitopenia e anemia emolitica microangiopatica associata a 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 confermato del Tempo di Tromboplastina Parziale attivata (aPTT) con o senza emorragia in atto, l'emofilia acquisita dovrebbe essere presa in considerazione. Pazienti con una diagnosi confermata di emofilia acquisita dovrebbero essere gestiti e trattati da medici specialisti. Il trattamento con clopidogrel deve essere interrotto.

Ictus ischemico recente

- *Inizio della terapia*
 - Nei pazienti con IS acuto minore o con TIA a rischio da moderato ad alto, la doppia terapia antiplastrinica (clopidogrel e ASA) deve essere iniziata entro 24 ore dall'insorgenza dell'evento.
 - Non sono disponibili dati sul rapporto rischio-beneficio della doppia terapia antiplastrinica a breve termine nei pazienti con IS acuto minore o TIA a rischio da moderato ad alto, con una storia di emorragia intracranica (non traumatica).
 - Nei pazienti con IS non minore, la monoterapia con clopidogrel deve essere iniziata solo dopo i primi 7 giorni dall'evento.
- *Pazienti con IS non minore (NIHSS > 4)*
 - Data la mancanza di dati, l'uso della doppia terapia antiplastrinica non è raccomandato (vedere

paragrafo 4.1).

- *IS minore recente o TIA a rischio da moderato ad alto in pazienti per i quali è indicato o pianificato l'intervento*

Non ci sono dati a supporto dell'uso della doppia terapia antiplastrinica in pazienti per i quali è indicato il trattamento con endoarteriectomia carotidea o trombectomia intravascolare, o in pazienti in attesa di trombolisi o terapia anticoagulante. La doppia terapia antiplastrinica non è raccomandata in queste situazioni.

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 gravi come rash, angioedema o reazioni ematologiche crociate quali trombocitopenia e neutropenia. I pazienti che hanno manifestato una precedente reazione allergica e/o ematologica ad una tienopiridina possono avere un aumentato rischio di sviluppare la stessa o un'altra reazione ad un'altra tienopiridina. Si consiglia di monitorare i segni di ipersensibilità in pazienti con un'allergia nota alle tienopiridine.

Insufficienza renale

L'esperienza terapeutica con clopidogrel 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 Viatris 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.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente "senza sodio".

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 dato che può determinare l'aumento dell'intensità dei sanguinamenti (vedere paragrafo 4.4). Anche se la somministrazione di clopidogrel 75 mg/die non ha modificato la farmacocinetica di S-warfarin o 1' 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).

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

Eparina: in uno studio clinico condotto su soggetti sani, in seguito a somministrazione di clopidogrel non si è resa necessaria nessuna modifica della dose di eparina né è stato alterato l'effetto dell'eparina sulla coagulazione. La somministrazione contemporanea di eparina non ha avuto alcun effetto sull'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da clopidogrel. Tra clopidogrel e eparina è possibile un'interazione farmacodinamica, con un aumento del rischio di sanguinamento. Quindi l'uso concomitante deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 4.4).

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

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

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

Altre terapie concomitanti:

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 contradditori sulle implicazioni cliniche di questa interazione farmacocinetica (PK)/farmacodinamica (PD) in termini di eventi cardiovascolari maggiori sono stati riportati sia in studi clinici che osservazionali. Per precauzione, l'uso concomitante di omeprazolo e esomeprazolo deve essere scoraggiato (vedere paragrafo 4.4).

Riduzioni meno marcate dell'esposizione al metabolita sono state osservate con pantoprazolo e lansoprazolo.

Le concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo erano ridotte del 20 % (dose di carico) e del 14 % (dose di mantenimento) durante il trattamento contemporaneo con pantoprazolo 80 mg in mono somministrazione giornaliera. Ciò era associato ad una riduzione dell'inibizione media dell'aggregazione piastrinica del 15 % e 11 % rispettivamente. Questi risultati indicano che clopidogrel può essere somministrato con pantoprazolo.

Non c'è dimostrazione che altri medicinali che riducono l'acidità gastrica quali gli 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 alla repaglinide nei volontari sani. Studi in vitro hanno mostrato che l'aumento dell'esposizione a repaglinide è dovuto all'inibizione del CYP2C8 da parte del metabolita glucuronide di clopidogrel. A causa del rischio di un aumento delle concentrazioni plasmatiche, la somministrazione concomitante di clopidogrel e medicinali eliminati principalmente attraverso il metabolismo del CYP2C8 (ad esempio, repaglinide, paclitaxel) deve essere intrapresa con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Oltre alle informazioni descritte sopra sulle specifiche interazioni con 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, ipocoolesterolemizzanti, 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.

Rosuvastatina: è stato dimostrato che nei pazienti clopidogrel aumenta l'esposizione alla rosuvastatina di 2 volte (AUC) e 1,3 volte (C_{max}) dopo la somministrazione di una dose di 300 mg di clopidogrel e di 1,4 volte (AUC), senza effetto sulla C_{max} , dopo somministrazione ripetuta di una dose di 75 mg di clopidogrel.

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 Viatris.

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 + ASA rispetto al gruppo in trattamento con placebo + 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 + ASA), manifestatisi per lo più nel tratto gastrointestinale (3,5% vs 1,8%). Nel gruppo trattato con clopidogrel + 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 + ASA e 0,7% nel gruppo placebo + ASA) e di ictus emorragico (0,8% e 0,6% rispettivamente).

Nello studio TARDIS, i pazienti con recente ictus ischemico sottoposti a terapia antiplastrinica intensiva con tre farmaci (ASA + clopidogrel + dipiridamolo) hanno manifestato più sanguinamenti e sanguinamenti di severità maggiore rispetto a clopidogrel in monoterapia o ASA e dipiridamolo combinati (OR comune aggiustato 2,54, IC al 95% 2,05-3,16, p<0,0001).

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 emolinfopoietico		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, inclusa neutropenia grave	Porpora trombotica trombocitopenica (PTT) (vedere paragrafo 4.4), anemia aplastica, pancitopenia, agranulocitosi, trombocitopenia grave, emofilia A acquisita, granulocitopenia, anemia
Patologie cardiache				Sindrome di Kounis (angina allergica vasospastica / infarto miocardico allergico) nel contesto di una reazione di ipersensibilità dovuta a clopidogrel *
Disturbi del sistema immunitario				Malattia da siero, reazioni anafilattoidi, reazione crociata di ipersensibilità tra le tienopiridine (come ticlopidina, prasugrel) (vedere paragrafo 4.4)*, sindrome insulinica autoimmune, che può causare grave ipoglicemia, in particolare in pazienti con il 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 di ferita chirurgica, vasculite, ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi			Sanguinamento del tratto respiratorio (emottisi, emorragia polmonare), broncospasmo, polmonite interstiziale, polmonite eosinofila

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro, non nota*
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 esantematica acuta generalizzata (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
Malattie del seno e del sistema riproduttivo			Ginecomastia	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Sanguinamento muscoloscheletrico (emartro), artrite, artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie		Ematuria		Glomerulonefrite, aumento della creatininemia.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede 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. Essa permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio di clopidogrel può portare ad un prolungamento del tempo di sanguinamento e a conseguenti complicazioni emorragiche. Nel caso in cui si osservino dei sanguinamenti, si dovrà prendere in considerazione una 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: antiaggreganti piastrinici, esclusa l'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 una inibizione piastrinica adeguata.

Proprietà farmacodinamiche

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 7 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, CHANCE, POINT e ACTIVE-A di confronto tra clopidogrel e placebo, entrambi somministrati in associazione con ASA ed altre terapie standard.

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

Lo studio CAPRIE è stato condotto su 19.185 pazienti con aterotrombosi manifestatasi con recente infarto miocardico (<35 giorni), recente ictus ischemico (tra 7 giorni e 6 mesi), o arteriopatia obliterante periferica comprovata (AOP). I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con clopidogrel 75 mg/die oppure con ASA 325 mg/die, e osservati per un periodo da 1 a 3 anni. Nel sottogruppo con infarto miocardico la maggior parte dei pazienti è stata trattata con ASA per i primissimi giorni seguenti l'infarto miocardico acuto.

Clopidogrel ha ridotto significativamente l'incidenza di nuovi eventi ischemici ("end point" combinato di infarto miocardico, ictus ischemico e morte vascolare) rispetto ad ASA. Nell'analisi "intention to treat", 939 eventi sono stati osservati nel gruppo clopidogrel e 1.020 eventi con ASA, (riduzione del rischio relativo (RRR) 8,7%, [IC 95%: da 0,2 a 16,4]; p=0,045), che corrisponde, per ogni 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 una analisi dei sottogruppi per età ha indicato che il beneficio di clopidogrel nei pazienti oltre 75 anni è stato inferiore a quello osservato nei pazienti di età ≤ 75 anni.

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

Sindrome coronarica acuta

Lo studio CURE è stato condotto su 12 562 pazienti con sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q), che avevano presentato l'inizio del loro più recente episodio di dolore toracico o sintomi coerenti con ischemia nelle 24 ore precedenti. I pazienti dovevano presentare o modificazioni ECG compatibili con nuova ischemia o elevazione degli enzimi cardiaci o della troponina I o T almeno 2 volte il limite superiore della norma. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con clopidogrel (dose di carico 300 mg seguita da 75 mg/die, N=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. 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, dopo 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/EPBM, 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).

Infarto miocardico con sopravvivenza del tratto ST

Nei pazienti con IM acuto con innalzamento del tratto ST (STEMI), la sicurezza e l'efficacia di clopidogrel sono state valutate in 2 studi, CLARITY, un'analisi prospettica di sottogruppo dello studio CLARITY (CLARITY PCI), e COMMIT, randomizzati, in doppio-cieco, controllati verso placebo.

Lo studio CLARITY ha arruolato 3.491 pazienti che si presentavano entro 12 ore dall'esordio di un IM con innalzamento del tratto ST ed erano candidati alla terapia trombolitica. I pazienti hanno ricevuto clopidogrel (dose di carico di 300 mg, seguita da 75 mg/die, n=1.752) oppure placebo (n=1.739), entrambi in associazione con ASA (dose di carico da 150 a 325 mg, seguita da 75-162 mg/die), un farmaco fibrinolitico e, laddove necessario, eparina. I pazienti sono stati osservati per 30 giorni. L'endpoint primario era rappresentato dalla comparsa di uno dei seguenti eventi: occlusione dell'arteria correlata all'infarto, riscontrabile all'angiografia pre-dimissione, oppure la morte, oppure una recidiva di IM prima della coronarografia. Per i pazienti che non sono stati sottoposti a coronarografia, l'endpoint primario era rappresentato da morte o recidiva di IM entro il giorno 8 oppure entro la dimissione dall'ospedale. La popolazione dei pazienti includeva il 19,7% di donne e il 29,2% di pazienti di età \geq 65 anni. Globalmente il 99,7% dei pazienti hanno ricevuto fibrinolitici (fibrino specifici: 68,7%, non fibrino specifici: 31,1%), l'89,5% eparina, il 78,7% beta bloccanti, il 54,7% ACE inibitori e il 63% statine.

L'incidenza dell'endpoint primario è stata del quindici percento (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.

L'analisi di sottogruppo **CLARITY PCI** ha incluso 1 863 pazienti con STEMI sottoposti a PCI. I pazienti trattati con una dose di carico di clopidogrel 300 mg (n=933) hanno mostrato una riduzione significativa dell'incidenza di morte cardiovascolare, IM o ictus in seguito a PCI rispetto a quelli trattati con placebo (n=930) (3,6% con pre-trattamento con clopidogrel rispetto al 6,2% con placebo, OR: 0,54; IC 95%: 0,35-0,85; p=0,008). I pazienti trattati con una dose di carico di clopidogrel 300 mg hanno mostrato una riduzione significativa dell'incidenza di morte cardiovascolare, IM o ictus nei 30 giorni successivi a PCI rispetto a quelli trattati con placebo (7,5% con pre-trattamento con clopidogrel rispetto al 12,0% con placebo, OR: 0,59; IC 95%: 0,43-0,81; p=0,001). Tuttavia, questo endpoint composito valutato nella popolazione complessiva dello studio CLARITY non era statisticamente significativo come endpoint secondario. Non è stata osservata alcuna differenza significativa nei tassi di sanguinamento maggiore o minore tra i due trattamenti (2,0% con clopidogrel pre-trattamento rispetto

all'1,9% con placebo, p>0,99). I risultati di questa analisi supportano l'uso precoce della dose di carico di clopidogrel nello STEMI e la strategia di pre-trattamento di routine con clopidogrel in pazienti sottoposti a PCI.

Lo studio COMMIT con disegno fattoriale 2x2 ha arruolato 45 852 pazienti che si presentavano entro le 24 ore dall'inizio dei sintomi di sospetto IM, con il supporto di anomalie all'ECG (ad es. innalzamento del tratto ST, abbassamento del tratto ST oppure blocco di branca sinistro). I pazienti hanno ricevuto clopidogrel (75 mg/die, n=22.961) oppure placebo (n=22.891), in associazione con ASA (162 mg/die), per 28 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale. Gli endpoints co-primari erano morte da qualsiasi causa e la prima comparsa di re-infarto, ictus o morte. La popolazione ha incluso il 27,8% di donne, il 58,4% di pazienti di età \geq 60 anni (26% \geq 70 anni) e il 54,5% di pazienti ha ricevuto fibrinolitici.

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

Dose di carico di clopidogrel 600 mg in pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti a PCI

CURRENT-OASIS-7 (*Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes*)

Questo studio fattoriale randomizzato ha incluso 25.086 soggetti affetti da sindrome coronarica acuta (SCA) destinati a PCI precoce. I pazienti sono stati assegnati in modo randomizzato a una dose doppia di clopidogrel (600 mg il Giorno 1, poi 150 mg nei Giorni 2-7, quindi 75 mg al giorno) rispetto ad una dose standard di clopidogrel (300 mg il Giorno 1, quindi 75 mg al giorno) e ASA ad alta dose (300-325 mg al giorno) rispetto a ASA a bassa dose (75-100 mg al giorno). I 24.835 pazienti arruolati con SCA sono stati sottoposti ad angiografia coronarica e 17 263 sono stati sottoposti a PCI. Nei 17 263 pazienti sottoposti a PCI, clopidogrel a doppia dose, rispetto alla dose standard, ha ridotto il tasso dell'endpoint primario (3,9% rispetto al 4,5% HR aggiustato pari a 0,86, IC 95% 0,74-0,99, $p = 0,039$) e ha ridotto significativamente la trombosi da stent (1,6% rispetto a 2,3%, HR: 0,68; IC 95%: 0,55 0,85; $p = 0,001$). Il sanguinamento maggiore era più comune con la doppia dose di clopidogrel rispetto alla dose standard (1,6% rispetto a 1,1%, HR=1,41, IC 95% 1,09-1,83, $p=0,009$). In questo studio, la dose di carico di clopidogrel 600 mg ha dimostrato un'efficacia costante nei pazienti di età \geq 75 anni e nei pazienti di età $<$ 75 anni.

ARMYDA-6 MI (*The Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty - Myocardial Infarction*)

Questo studio randomizzato, prospettico, internazionale, multicentrico ha valutato il pre-trattamento con una dose di carico di clopidogrel 600 mg rispetto ad una dose di carico da 300 mg nel contesto di una PCI urgente per STEMI. I pazienti hanno ricevuto una dose di carico di clopidogrel 600 mg (n=103) o una dose di carico di clopidogrel 300 mg (n=98) prima della PCI, successivamente hanno ricevuto una prescrizione di 75 mg/die dal giorno successivo alla PCI fino a 1 anno. I pazienti che hanno ricevuto una dose di carico di clopidogrel 600 mg presentavano un'estensione dell'infarto significativamente ridotta rispetto ai pazienti che avevano ricevuto una dose di carico di 300 mg. Nel gruppo trattato con dose di carico da 600 mg è risultato meno frequente un flusso Thrombolysis in Myocardial Infarction di grado $<$ 3 dopo PCI (5,8% rispetto a 16,3%, $p=0,031$), una LVEF migliorata alla dimissione ($52,1 \pm 9,5\%$ rispetto a $48,8 \pm 11,3\%$, $p=0,026$) e un numero inferiore di eventi avversi cardiovascolari maggiori a 30 giorni (5,8% rispetto a 15%, $p=0,049$). Non è stato osservato alcun aumento del sanguinamento o delle complicanze nel sito di accesso (endpoint secondari al giorno 30).

HORIZONS-AMI (*Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*)

Questo studio di analisi post-hoc è stato condotto per valutare se una dose di carico di clopidogrel 600 mg determina una più rapida e maggiore inibizione dell'attivazione piastrinica. L'analisi ha esaminato l'impatto di una dose di carico di 600 mg rispetto ad una di 300 mg sugli esiti clinici a 30 giorni in 3 311 pazienti dello studio principale (n=1.153; gruppo dose di carico di 300 mg; n=2.158; gruppo dose di carico di 600 mg) prima del cateterismo cardiaco seguito da una dose di 75 mg/die per \geq 6 mesi

dopo la dimissione. I risultati hanno mostrato tassi non aggiustati di mortalità a 30 giorni significativamente inferiori (1,9% rispetto a 3,1%, p=0,03), reinfarto (1,3% rispetto a 2,3%, p=0,02) e trombosi da stent confermata o probabile (1,7% rispetto a 2,8%, p=0,04) con la dose di carico di 600 mg senza tassi di sanguinamento maggiore. Mediante l'analisi multivariabile, una dose di carico di 600 mg risultava essere un predittore indipendente di tassi inferiori di eventi avversi cardiaci maggiori a 30 giorni (HR: 0,72 [IC 95% : 0,53-0,98], p=0,04). Il tasso di sanguinamento maggiore (non correlato a CABG) era del 6,1% nel gruppo con dose di carico di 600 mg e del 9,4% nel gruppo con dose di carico di 300 mg (p=0,0005). Il tasso di sanguinamento minore era dell'11,3% nel gruppo con dose di carico di 600 mg e del 13,8% nel gruppo trattato con una dose di carico di 300 mg (p=0,03).

Trattamento a lungo termine (12 mesi) con clopidogrel in pazienti con STEMI dopo PCI

CREDO (*Clopidogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation*)

Questo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo è stato condotto negli Stati Uniti e in Canada per valutare il beneficio del trattamento a lungo termine (12 mesi) con clopidogrel dopo PCI. Sono stati randomizzati 2 116 pazienti a ricevere la dose di carico di clopidogrel 300 mg (n=1 053) o placebo (n=1 063) da 3 a 24 ore prima della PCI. Tutti i pazienti hanno ricevuto anche 325 mg di aspirina. Successivamente, tutti i pazienti, in entrambi i gruppi, hanno ricevuto clopidogrel 75 mg/die fino al Giorno 28. Dal Giorno 29 fino a 12 mesi, i pazienti del gruppo clopidogrel hanno ricevuto 75 mg/die di clopidogrel e quelli del gruppo di controllo hanno ricevuto il placebo. Entrambi i gruppi hanno ricevuto ASA per tutta la durata dello studio (da 81 a 325 mg/die). A 1 anno, è stata osservata una riduzione significativa del rischio combinato di morte, IM o ictus con clopidogrel (riduzione relativa del 26,9%, IC 95%: 3,9% -44,4%; p=0,02; riduzione assoluta del 3%) rispetto al placebo. Non è stato osservato alcun aumento significativo del tasso di sanguinamento maggiore (8,8% con clopidogrel rispetto a 6,7% con placebo, p=0,07) o sanguinamento minore (5,3% con clopidogrel rispetto a 5,6% con placebo, p=0,84) a 1 anno. Il risultato principale di questo studio è che la prosecuzione del trattamento con clopidogrel e ASA per almeno 1 anno porta a una riduzione statisticamente e clinicamente significativa degli eventi trombotici gravi.

EXCELLENT (*Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting*)

Questo studio prospettico, in aperto, randomizzato è stata condotto in Corea per valutare se, dopo l'impianto di stent a rilascio di farmaco, la duplice terapia antiplastrinica (DAPT) per 6 mesi poteva essere non inferiore alla DAPT per 12 mesi. Lo studio ha incluso 1 443 pazienti sottoposti a impianto randomizzato a ricevere DAPT per 6 mesi (ASA 100-200 mg/die più clopidogrel 75 mg/die per 6 mesi e successivamente ASA in monoterapia per un massimo di 12 mesi) o DAPT per 12 mesi (ASA 100-200 mg/die più clopidogrel 75 mg/die per 12 mesi). Non è stata osservata alcuna differenza significativa nell'incidenza di fallimento a livello del vaso target (composito di morte cardiaca, IM o rivascolarizzazione del vaso target) che era l'endpoint primario tra i gruppi DAPT a 6 e 12 mesi (HR: 1,14; IC 95%: 0,70-1,86; p=0,60). Inoltre, lo studio non ha evidenziato alcuna differenza significativa nell'endpoint di sicurezza (composito di morte, IM, ictus, trombosi da stent o sanguinamento maggiore TIMI) tra i gruppi DAPT a 6 e 12 mesi (HR: 1,15; IC 95%: 0,64-2,06; p=0,64). Il risultato principale di questo studio era la non inferiorità della DAPT a 6 mesi rispetto alla DAPT a 12 mesi nel rischio di fallimento del vaso trattato.

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 Sindrome Coronarica Acuta (ACS) è stato valutato in due studi randomizzati sponsorizzati dallo sperimentatore (ISS) - TOPIC e TROPICAL ACS - con i dati dei risultati clinici.

Il beneficio clinico fornito dai più potenti inibitori del recettore P2Y₁₂, ticagrelor e prasugrel, nei loro studi cardine è relazionato a una riduzione significativa degli eventi ischemici ricorrenti (inclusa la trombosi dello stent acuta e subacuta (ST), l'infarto del miocardio (MI) e la rivascolarizzazione urgente). Sebbene il beneficio ischemico fosse stata coerente per tutto il primo anno, è stata osservata una maggiore riduzione nella ricorrenza dell'ischemia dopo l'ACS nei giorni iniziali a seguito dell'inizio del trattamento. Per contro, le analisi post-hoc hanno dimostrato aumenti statisticamente significativi del rischio di sanguinamento con i più potenti inibitori del ricettore P2Y₁₂, che si

verificano prevalentemente nella fase di mantenimento, dopo il primo mese post-ACS. TOPIC e TROPICAL-ACS sono stati designati per studiare come alleviare gli eventi di sanguinamento, mantenendo allo stesso tempo l'efficacia.

TOPIC (*Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome – Tempistica dell'inibizione piastrinica dopo la sindrome coronarica acuta*)

Questa sperimentazione randomizzata e in aperto ha compreso pazienti ACS che richiedevano un Intervento Coronarico Percutaneo (PCI). I pazienti che assumono aspirina e un più potente bloccante del recettore P2Y₁₂ e senza evento avverso a un mese sono stati assegnati per passare ad aspirina a dose fissa più clopidogrel (doppia terapia antiaggregante con riduzione della dose (DAPT) o alla continuazione del loro regime farmaceutico (DAPT non modificata).

Sono stati analizzati in totale 645 pazienti su 646 con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) o infarto miocardico acuto senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) o angina instabile (DAPT con riduzione della dose (n=322); DAPT non modificata (n=323)). Il follow-up a un anno è stato realizzato per 316 pazienti (98,1%) nel gruppo DAPT con riduzione della dose e 318 pazienti (98,5%) nel gruppo DAPT non modificato. Il follow-up per entrambi i gruppi è stato di 359 giorni. Le caratteristiche del coorte studiato erano simili nei 2 gruppi.

L'esito primario, un insieme composito di decesso cardiovascolare, ictus, rivascolarizzazione urgente e sanguinamento BARC (Bleeding Academic Research Consortium) ≥ 2 a 1 anno post ACS, si è verificato in 43 pazienti (13,4%) nel gruppo DAPT con riduzione della dose e in 85 pazienti (26,3%) nel gruppo DAPT non modificato ($p<0,01$). Questa differenza statisticamente significativa è stata principalmente guidata da eventi di sanguinamento inferiori, senza alcuna differenza segnalata negli endpoint ischemici ($p=0,36$), mentre il sanguinamento BARC ≥ 2 si è verificato con meno frequenza nel gruppo DAPT con riduzione della dose (4,0%) vs. 14,9% nel gruppo DAPT non modificato ($p<0,01$). Gli eventi di sanguinamento definiti come tutti BARC si sono verificati in 30 pazienti (9,3%) nel gruppo DAPT con riduzione della dose e in 76 pazienti (23,5%) nel gruppo DAPT non modificato ($p<0,01$).

TROPICAL-ACS (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes – Reattività del test all'inibizione piastrinica con il trattamento antipiastrenico cronico per le sindromi coronarie acute*)

Questa sperimentazione randomizzata e in aperto ha incluso 2,610 pazienti ACS con biomarcatori positivi dopo la PCI riuscita. 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); successivamente la loro dose è stata ridotta a clopidogrel 75 mg/die (Giorni 8-14) (n=1304), in combinazione con ASA (<100 mg/die). Al Giorno 14 è stato realizzato il test di funzionalità piastrinica (PFT). I pazienti che hanno assunto solo prasugrel hanno continuato ad assumere prasugrel per 11,5 mesi.

I pazienti a cui è stata ridotta la dose sono stati sottoposti al test dell'alta reattività piastrinica (HPR). Se HPR ≥ 46 unità, la dose dei pazienti è stata ridotta nuovamente a prasugrel 5 o 10 mg/die per 11,5 mesi; se HPR < 46 unità, i pazienti hanno continuato ad assumere clopidogrel 75 mg/die per 11,5 mesi. Pertanto, il braccio con riduzione della dose guidata aveva pazienti con prasugrel (40%) o clopidogrel (60%). Tutti i pazienti hanno continuato con aspirina e sono stati seguiti per un anno.

L'endpoint primario (l'incidenza combinata di decesso cardiovascolare, infarto del miocardio, ictus e grado di sanguinamento BARC ≥ 2 a 12 mesi) è stato soddisfatto mostrando non inferiorità. Hanno avuto un evento 95 pazienti (7%) nel gruppo con riduzione della dose guidata e 118 pazienti (9%) nel gruppo di controllo (p di non inferiorità=0,0004) hanno avuto un evento. La riduzione della dose guidata non ha portato a un aumento del rischio combinato di eventi ischemici (2,5% nel gruppo di riduzione della dose vs 3,2% nel gruppo di controllo; p non inferiorità=0,0115), né nell'endpoint chiave secondario di sanguinamento BARC ≥ 2 ((5%) nel gruppo di riduzione della dose vs. 6% nel gruppo di controllo ($p=0,23$)). L'incidenza cumulativa di tutti gli eventi di sanguinamento (classe BARC da 1 a 5) era stata del 9% (114 eventi) nel gruppo con riduzione della dose guidata vs. 11% (137 eventi) nel gruppo di controllo ($p=0,14$).

Doppia terapia antiplastrinica (DAPT) in caso di IS acuto minore o TIA a rischio da moderato ad alto

La DAPT con una combinazione di clopidogrel e ASA come trattamento per prevenire l'ictus dopo un IS acuto minore o un TIA a rischio da moderato ad alto è stata valutata in due studi clinici randomizzati sponsorizzati dallo sperimentatore (ISS) - CHANCE e POINT - con i dati sui risultati di sicurezza ed efficacia clinica.

CHANCE (*Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events*)

Questo studio clinico randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, controllato con placebo ha incluso 5.170 pazienti cinesi con TIA acuto (punteggio ABCD2 ≥ 4) o ictus acuto minore (NIHSS ≤ 3). I pazienti di entrambi i gruppi hanno ricevuto ASA in aperto il giorno 1 (con una dose compresa tra 75 e 300 mg, a discrezione del medico curante). I pazienti assegnati in modo casuale al gruppo clopidogrel-ASA hanno ricevuto una dose di carico di 300 mg di clopidogrel il giorno 1, seguita da una dose di 75 mg/die di clopidogrel nei giorni da 2 a 90 e ASA a una dose di 75 mg/die nei giorni da 2 a 21. I pazienti assegnati in modo casuale al gruppo ASA hanno ricevuto placebo nei giorni da 1 a 90 e ASA a una dose di 75 mg/die nei giorni da 2 a 90.

L'endpoint primario di efficacia era qualsiasi nuovo evento di ictus (ischemico ed emorragico) nei primi 90 giorni dopo IS acuto minore o TIA ad alto rischio. Ciò si è verificato in 212 pazienti (8,2%) nel gruppo clopidogrel-ASA rispetto a 303 pazienti (11,7%) nel gruppo ASA (rapporto di rischio [HR], 0,68; intervallo di confidenza al 95% [CI], da 0,57 a 0,81; $P < 0,001$). IS si è verificato in 204 pazienti (7,9%) nel gruppo clopidogrel-ASA rispetto a 295 (11,4%) nel gruppo ASA (HR, 0,67; IC 95%, da 0,56 a 0,81; $P < 0,001$). L'ictus emorragico si è verificato in 8 pazienti in ciascuno dei due gruppi di studio (0,3% di ciascun gruppo). L'emorragia moderata o grave si è verificata in sette pazienti (0,3%) nel gruppo clopidogrel-ASA e in otto (0,3%) nel gruppo ASA ($P = 0,73$). Il tasso di qualsiasi evento di sanguinamento è stato del 2,3% nel gruppo clopidogrel-ASA rispetto all'1,6% nel gruppo ASA (HR, 1,41; IC 95%, da 0,95 a 2,10; $P = 0,09$).

POINT (*Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke*)

Questo studio clinico randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, controllato con placebo ha incluso 4.881 pazienti internazionali con TIA acuto (punteggio ABCD2 ≥ 4) o ictus minore (NIHSS ≤ 3). Tutti i pazienti in entrambi i gruppi hanno ricevuto ASA in aperto dal giorno 1 al giorno 90 (50-325 mg a discrezione del medico curante). I pazienti assegnati in modo casuale al gruppo clopidogrel hanno ricevuto una dose di carico di 600 mg di clopidogrel il giorno 1, seguita da una dose di 75 mg/die di clopidogrel nei giorni da 2 a 90. I pazienti assegnati in modo casuale al gruppo placebo hanno ricevuto placebo nei giorni da 1 a 90.

L'endpoint primario di efficacia era un composto di eventi ischemici maggiori (IS, IM o morte per evento vascolare ischemico) al giorno 90. Ciò si è verificato in 121 pazienti (5,0%) che hanno ricevuto clopidogrel più ASA rispetto a 160 pazienti (6,5%) che hanno ricevuto ASA in monoterapia (HR, 0,75; IC 95%, da 0,59 a 0,95; $P = 0,02$). L'endpoint secondario di IS si è verificato in 112 pazienti (4,6%) che hanno ricevuto clopidogrel più ASA rispetto a 155 pazienti (6,3%) che hanno ricevuto solo ASA (HR 0,72; IC 95% da 0,56 a 0,92; $P = 0,01$). L'endpoint primario di sicurezza, ovvero emorragia maggiore, si è verificato in 23 dei 2.432 pazienti (0,9%) che hanno ricevuto clopidogrel più ASA e in 10 dei 2.449 pazienti (0,4%) che hanno ricevuto solo ASA (HR, 2,32; IC 95%, da 1,10 a 4,87; $P = 0,02$). L'emorragia minore si è verificata in 40 pazienti (1,6%) che hanno ricevuto clopidogrel più ASA e in 13 (0,5%) che hanno ricevuto solo ASA (HR, 3,12; IC 95%, da 1,67 a 5,83; $P < 0,001$).

CHANCE e POINT Analisi del decorso temporale

Non si è verificato alcun beneficio in termini di efficacia nel continuare la DAPT oltre 21 giorni. È stata eseguita una distribuzione temporale degli eventi ischemici maggiori e delle emorragie maggiori in base all'assegnazione del trattamento per analizzare l'impatto del decorso temporale a breve termine della DAPT.

Tabella 1- Distribuzione del decorso temporale degli eventi ischemici maggiori e delle emorragie maggiori in base all'assegnazione del trattamento negli studi CHANCE e POINT

		N. degli eventi			
Risultati in CHANCE e POINT	Assegnazione del trattamento	Totale	1° settimana	2° settimana	3 ^{ra} settimana
Eventi ischemici maggiori	ASA (n=5,035)	458	330	36	21
	CLP+ASA(n=5,016)	328	217	30	14
	Differenza	130	113	6	7
Emorragia maggiore	ASA (n=5,035)	18	4	2	1
	CLP+ASA(n=5,016)	30	10	4	2
	Differenza	-12	-6	-2	-1

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 \geq 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 x 10⁹/l); richiesta di clopidogrel o anticoagulanti orali (OAC); o intolleranza a uno dei due componenti.

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

Il 41,8% della popolazione in studio era rappresentato da donne. L'età media era 71 anni, il 41,6% dei pazienti era di età \geq 75 anni. In totale, il 23% dei pazienti sono stati trattati con antiaritmici, il 52,1% con beta bloccanti, il 54,6% con ACE inibitori ed il 25,4% con statine.

Il numero di pazienti che ha raggiunto l'endpoint primario (tempo al primo episodio di ictus, IM,

embolia sistemica non a carico del SNC o morte vascolare) è stato di 832 pazienti (22,1%) nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA e di 924 pazienti (24,4%) nel gruppo trattato con placebo + ASA (riduzione del rischio relativo dell'11, 1%; 95% CI 2,4%-19,1%; p=0,013), dovuto principalmente alla forte riduzione dell'incidenza di ictus. L'ictus si è presentato in 296 pazienti (7,8%) trattati con clopidogrel + ASA e in 408 pazienti (10,8%) trattati con placebo + ASA (riduzione del rischio relativo del 28,4%; 95% CI, 16,8% -38,3%; p=0,000001).

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 Viatris 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 sistematico 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 dalle esterasi che porta all'idrolisi nel suo derivato carbossilico acido inattivo (85% dei metaboliti circolanti), e una mediata da molteplici citocromi 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 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 ¹⁴C, 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 una emivita di circa 6 ore. L'emivita di eliminazione del principale metabolite 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 trombosi da stent rispetto ai metabolizzatori estensivi.

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

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

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

Popolazioni speciali

La 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 fosse 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 modifica dei parametri epatici è stato l'effetto più frequentemente osservato. Ciò si è verificato per dosi superiori di almeno 25 volte alla dose clinica corrispondente, di 75 mg/die, somministrata nell'uomo, ed era conseguenza di un effetto sugli enzimi metabolici epatici. Nessun effetto di clopidogrel sugli enzimi metabolici epatici è stato osservato nell'uomo alle dosi terapeutiche.

A dosi molto elevate, è stata riportata nel ratto e nel babbuino una scarsa tollerabilità gastrica (gasteriti, 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:

Idrossipropilcellulosa (E463)
Mannitolo (E421)
Crospovidone (tipo A)
Acido citrico, monoidrato
Macrogol 6000
Cellulosa microcristallina
Acido stearico
Sodio stearil fumarato

Rivestimento:

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PE/PVDC/ bianco – pellicola di alluminio.

Confezioni di 7, 14, 28, 30, 30 x 1 (dose unitaria), 50, 50 x 1 (dose unitaria), 56, 84, 90 o 100 compresse rivestite con film.

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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/568/001 Astuccio di 7 compresse rivestite con film in blister PVC/PE/PVDC/AI
EU/1/09/568/002 Astuccio di 14 compresse rivestite con film in blister PVC/PE/PVDC/AI
EU/1/09/568/003 Astuccio di 28 compresse rivestite con film in blister PVC/PE/PVDC/AI
EU/1/09/568/004 Astuccio di 30 compresse rivestite con film in blister PVC/PE/PVDC/AI
EU/1/09/568/005 Astuccio di 50 compresse rivestite con film in blister PVC/PE/PVDC/AI
EU/1/09/568/006 Astuccio di 56 compresse rivestite con film in blister PVC/PE/PVDC/AI
EU/1/09/568/007 Astuccio di 84 compresse rivestite con film in blister PVC/PE/PVDC/AI
EU/1/09/568/008 Astuccio di 90 compresse rivestite con film in blister PVC/PE/PVDC/AI
EU/1/09/568/009 Astuccio di 100 compresse rivestite con film in blister PVC/PE/PVDC/AI
EU/1/09/568/019 Astuccio di 30 x 1 compressa rivestita con film in blister PVC/PE/PVDC/AI
EU/1/09/568/020 Astuccio di 50 x 1 compressa rivestita con film in blister PVC/PE/PVDC/AI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16.10.2009

Data dell'ultimo rinnovo: 18.09.2014

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/>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) 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. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio del lotto

Pharmaten S.A.
6, Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Grecia

Pharmathen International S.A
Industrial Park Sapes
Rodopi Prefecture, Block No 5
Rodopi 69300
Grecia

Il foglio illustrativo stampato del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile per il rilascio dei lotti in questione.

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, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

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

- Piano di gestione del rischio (RMP)

Non pertinente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO DI CARTONE PER BLISTER PVC/PE/PVDC/ALLUMINIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Clopidogrel Viatris 75 mg compresse rivestite con film
clopidogrel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio. Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 compresse rivestite con film
14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
50 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film
30 x 1 compressa rivestita con film
50 x 1 compressa rivestita con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25°C

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/568/001-009
EU/1/09/568/019-020

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Clopidogrel Viatris 75 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUI BLISTER O SUGLI STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Clopidogrel Viatris 75 mg compresse rivestite con film
clopidogrel

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viatris Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

Clopidogrel Viatris 75 mg compresse rivestite con film clopidogrel

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Clopidogrel Viatris e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Clopidogrel Viatris
3. Come prendere Clopidogrel Viatris
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Clopidogrel Viatris
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Clopidogrel Viatris e a che cosa serve

Clopidogrel Viatris contiene clopidogrel e appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati antiaggreganti piastrinici. Le piastrine sono elementi del sangue di dimensioni microscopiche, che si aggregano assieme durante la coagulazione del sangue. Impedendo tale aggregazione, i medicinali antiaggreganti piastrinici diminuiscono la possibilità di formazione di coaguli sanguigni (un fenomeno chiamato trombosi).

Clopidogrel Viatris viene assunto dagli adulti per prevenire la formazione di coaguli sanguigni (trombi) nei vasi sanguigni (arterie) induriti, processo conosciuto come aterotrombosi, che può causare eventi di origine aterotrombotica (come ictus, attacco cardiaco, o morte).

Clopidogrel Viatris le è stato prescritto come aiuto nel prevenire la formazione di coaguli sanguigni e per ridurre il rischio di questi gravi eventi perché:

- lei presenta una condizione nota come indurimento delle arterie (anche detta atherosclerosis), e
- lei ha avuto in precedenza un attacco cardiaco, un ictus o una condizione nota come arteriopatia obliterante periferica, oppure
- lei ha sofferto in precedenza di un grave tipo di dolore al petto noto come "angina instabile" o "infarto miocardico" (attacco cardiaco). Per curare questa condizione il medico può averle posizionato uno stent nell'arteria ostruita o ristretta per ristabilire il flusso del sangue. Il medico può averle prescritto anche acido acetilsalicilico (una sostanza presente in molti medicinali usata per alleviare il dolore e ridurre la febbre, come anche per prevenire la coagulazione del sangue),
- ha avuto sintomi sintomi di ictus che scompaiono in un breve periodo di tempo (noto anche come attacco ischemico transitorio) o ictus ischemico di gravità lieve. Il medico potrebbe prescriverle anche acido acetilsalicilico a partire dalle prime 24 ore,
- lei ha il battito cardiaco irregolare, una condizione chiamata "fibrillazione atriale", e non può assumere medicinali noti come "anticoagulanti orali" (antagonisti della vitamina K) che prevengono la formazione di nuovi coaguli e lo sviluppo di quelli già esistenti. Le sarà stato detto che gli "anticoagulanti orali" sono più efficaci dell'acido acetilsalicilico o dell'uso combinato di Clopidogrel Viatris e di acido acetilsalicilico nel trattamento di questa condizione. Se lei non può assumere "anticoagulanti orali" e non ha un rischio di sanguinamento maggiore, il medico potrebbe averle prescritto Clopidogrel Viatris più acido acetilsalicilico.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Clopidogrel Viatris

Non prenda Clopidogrel Viatris:

- se è allergico (ipersensibile) a clopidogrel o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se ha un sanguinamento in atto, come ad esempio un'ulcera allo stomaco o una emorragia in una zona del cervello;
- se soffre di una grave malattia del fegato.

Se ritiene che uno di questi casi la riguardi, o se ci fossero dubbi in proposito, consulti il medico prima di prendere Clopidogrel Viatris.

Avvertenze e precauzioni

In presenza di una delle situazioni menzionate qui sotto, informi il medico prima di prendere Clopidogrel Viatris:

- se ha un rischio di emorragia come:
 - una condizione medica che la pone a rischio di sanguinamento interno (come un'ulcera gastrica)
 - un disturbo del sangue che la rende soggetto a sanguinamento interno (sanguinamento all'interno di qualunque tessuto, organo o articolazione del corpo)
 - una ferita recente grave
 - un intervento chirurgico recente (compreso un intervento ai denti)
 - un intervento chirurgico (compreso un intervento ai denti) in programma nei successivi sette giorni
- se ha avuto un coagulo in un'arteria del cervello (ictus ischemico) che si è verificato negli ultimi 7 giorni
- se ha malattie del rene o del fegato
- se ha avuto un'allergia o una reazione a qualsiasi medicinale usato per trattare la sua malattia
- se ha avuto in passato un'emorragia cerebrale di origine non traumatica.

Mentre sta prendendo Clopidogrel Viatris:

- Deve informare il medico nel caso in cui lei debba essere sottoposto ad intervento chirurgico (compreso un intervento ai denti)
- Deve informare immediatamente il medico se sviluppa una condizione medica (anche nota come Porpora Trombotica Trombocitopenica o PTT) che include febbre e contusioni sotto la pelle che appaiono come puntini rossi, con o senza affaticamento estremo inspiegato, confusione, ingiallimento della pelle o degli occhi (ittero) (vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati")
- Se si taglia o si ferisce, potrebbe essere necessario un tempo più lungo del solito perché il sanguinamento si fermi. Questo è dovuto al modo in cui agisce il medicinale poiché impedisce la formazione di coaguli sanguigni. Per tagli e ferite minori, come tagliarsi da soli o farsi la barba, questo solitamente non crea problemi. Tuttavia, se è preoccupato per il sanguinamento, contatti subito il medico (vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati")
- Il medico potrebbe prescriverle le analisi del sangue

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale ai bambini perché non è efficace.

Altri medicinali e Clopidogrel Viatris

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Alcuni medicinali possono influenzare l'uso di Clopidogrel Viatris o viceversa.

Deve informare in modo preciso il medico se sta prendendo:

- medicinali che possono aumentare il suo rischio di sanguinamento come:
 - o anticoagulanti orali, medicinali usati per ridurre la coagulazione sanguigna
 - o un medicinale antinfiammatorio non steroideo, generalmente usato per trattare gli stati dolorosi e/o infiammatori di muscoli o articolazioni,
 - o eparina o qualsiasi altro farmaco iniettabile usato per ridurre la coagulazione sanguigna,
 - o ticlopidina o altri agenti antiplastrinici,
 - o un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (compreso ma non limitato a fluoxetina o fluvoxamina), medicinali di solito utilizzati per trattare la depressione,
 - o rifampicina (usata per trattare infezioni gravi),
- omeprazolo o esomeprazolo, medicinali usati per trattare problemi di stomaco,
- fluconazolo o voriconazolo, medicinali usati per trattare le infezioni fungine,
- efavirenz o altri medicinali anti-retrovirali (usati per il trattamento dell'infezione da HIV), carbamazepina, un medicinale usato per trattare alcune forme di epilessia,
- moclobemide, medicinale usato per trattare la depressione.
- repaglinide, un medicinale usato per trattare il diabete,
- paclitaxel, un medicinale usato per trattare il cancro.
- oppiodi: mentre è in terapia con clopidogrel, deve informare il medico prima che le venga prescritto qualsiasi oppioide (usato per trarre il dolore grave),
- rosuvastatina (usata per abbassare i livelli di colesterolo).

Se ha avuto un grave dolore al petto (angina instabile o attacco cardiaco), un attacco ischemico transitorio o un ictus ischemico di lieve gravità, è possibile che le sia stato prescritto Clopidogrel Viatris in associazione ad acido acetilsalicilico, una sostanza presente in molti farmaci usati per alleviare il dolore e per ridurre la febbre. Un uso occasionale di acido acetilsalicilico (non più di 1.000 mg nelle 24 ore) non dovrebbe in generale causare problemi, ma un uso prolungato in altre circostanze deve essere discusso con il medico.

Clopidogrel Viatris con cibi e bevande

Clopidogrel Viatris può essere preso con o senza cibo.

Gravidanza e allattamento

È preferibile non assumere questo medicinale durante la gravidanza.

Se è incinta o crede di esserlo, prima di prendere Clopidogrel Viatris informi il medico o il farmacista. Nel caso si verifichi una gravidanza mentre assume Clopidogrel Viatris, consulti immediatamente il medico, poiché si raccomanda di non prendere Clopidogrel Viatris durante la gravidanza.

Non deve allattare mentre assume questo medicinale.

Se sta allattando o intende allattare, consulti il medico prima di assumere questo medicinale.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

E' improbabile che Clopidogrel Viatris influenzi la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari

Clopidogrel Viatris contiene lattosio:

Se il medico le ha detto che lei ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri (ad esempio lattosio), consulti il medico prima di prendere questo medicinale.

Clopidogrel Viatris contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere Clopidogrel Viatris

Prenda sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata, includendo i pazienti con una patologia denominata "fibrillazione atriale" (battito cardiaco irregolare), corrisponde a una compressa di 75 mg di Clopidogrel Viatris al giorno, da assumere oralmente con o senza cibo, alla stessa ora, ogni giorno.

Se lei ha avuto un grave dolore al petto (angina instabile o attacco cardiaco), il medico può darle 300 mg o 600 mg di Clopidogrel Viatris (4 o 8 compresse da 75 mg) una volta all'inizio del trattamento. Successivamente, la dose raccomandata è una compressa di 75 mg di Clopidogrel Viatris al giorno, come descritto in precedenza.

Se ha manifestato sintomi di un ictus che scompaiono in un breve periodo di tempo (noto anche come attacco ischemico transitorio) o un ictus ischemico di gravità lieve, il medico può prescriverle 300 mg di Clopidogrel Viatris (4 compresse di 75 mg) una volta all'inizio del trattamento. A seguire, la dose raccomandata è una compressa da 75 mg di Clopidogrel Viatris al giorno, come descritto sopra, in combinazione con acido acetilsalicilico per 3 settimane. In seguito, il medico prescriverà Clopidogrel Viatris da solo o acido acetilsalicilico da solo.

Clopidogrel Viatris deve essere preso per tutto il tempo che il medico lo ritiene necessario.

Se prende più Clopidogrel Viatris di quanto deve

Contatti il medico o il pronto soccorso più vicino a causa dell'aumentato rischio del sanguinamento.

Se dimentica di prendere Clopidogrel Viatris

Se dimentica di prendere una dose di Clopidogrel Viatris, ma si ricorda entro le 12 ore dall'orario usuale, assuma una compressa subito e quindi prenda la successiva all'orario usuale.

Se invece sono trascorse più di 12 ore, prenda semplicemente la normale dose singola all'orario abituale. Non prenda una dose doppia per compensare una compressa dimenticata.

Se interrompe il trattamento con Clopidogrel Viatris:

Non interrompa il trattamento a meno che non glielo abbia detto il medico. Prima di interromperlo contatti il medico o il farmacista.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se si presentano contattare immediatamente il medico:

- febbre, segni di infusione o grave senso di debolezza. Questi effetti possono essere dovuti a una rara diminuzione di alcune cellule del sangue
- segni di disturbi al fegato come ingiallimento della pelle e/o degli occhi (ittero), con o senza sanguinamento che appare sotto la pelle come puntini rossi e/o confusione (vedere paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni").
- gonfiore nella bocca o disturbi della pelle quali rash, prurito, bolle della pelle. Questi possono essere segni di una reazione allergica.

Il più comune effetto indesiderato segnalato con Clopidogrel Viatris è il sanguinamento. Il sanguinamento può manifestarsi come sanguinamento nello stomaco o nell'intestino, il formarsi di lividi, ematomi (sanguinamento insolito o ecchimosi sottopelle), sangue dal naso, sangue nelle urine. In

pochi casi sono stati anche segnalati sanguinamento nell'occhio, intracranico, nei polmoni o nelle articolazioni.

Se si presenta un sanguinamento prolungato mentre prende Clopidogrel Viatris

Nel caso in cui si tagliasse o si facesse male può essere necessario un tempo più lungo del solito perché il sanguinamento si fermi. Questo è dovuto al modo in cui agisce il medicinale poiché impedisce la formazione di coaguli sanguigni. Per tagli e ferite minori, come tagliarsi da soli o farsi la barba, questo solitamente non crea problemi. Tuttavia se è preoccupato per il sanguinamento, contatti subito il medico (vedere paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni").

Altri effetti indesiderati comprendono:

Effetti indesiderati comuni (possono verificarsi fino a 1 persona su 10):

Diarrea, dolore addominale, indigestione o bruciori allo stomaco.

Effetti indesiderati non comuni (possono verificarsi fino a 1 persona su 100):

Mal di testa, ulcera allo stomaco vomito, nausea, costipazione, gas in eccesso nello stomaco o nell'intestino, eruzione cutanea, prurito, capogiro, sensazioni di formicolio e intorpidimento.

Effetti indesiderati rari (possono verificarsi fino a 1 persona su 1.000):

Vertigine, crescita del seno negli uomini.

Effetti indesiderati molto rari (possono verificarsi fino a 1 persona su 10.000):

Ittero, dolore addominale grave con o senza dolore alla schiena, febbre, difficoltà di respiro a volte associata a tosse; reazioni allergiche generalizzate (per esempio sensazione diffusa di calore con improvviso malessere generale fino allo svenimento), gonfiore nella bocca, bolle della pelle, allergia della pelle, dolore alla bocca (stomatite), diminuzione della pressione sanguigna, confusione, allucinazioni, dolore alle articolazioni; dolore muscolare; alterazioni o perdita del gusto.

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): reazioni di ipersensibilità con dolore toracico o addominale, sintomi persistenti di ipoglicemia.

Inoltre, il medico può aver identificato alterazioni degli esami del sangue o delle urine.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Questo include ogni possibile effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Clopidogrel Viatris

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul confezionamento esterno e sul blister, dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Non usi questo medicinale se nota qualsiasi segno visibile di deterioramento.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Clopidogrel Viatris

Il principio attivo è clopidogrel. Ogni compressa contiene 75 mg di clopidogrel (come besilato).

Gli altri componenti sono (vedere paragrafo 2 “Clopidogrel Viatris contiene lattosio”):

- Nucleo della compressa: idrossipropilcellulosa (E463), mannitolo (E421), crospovidone (tipo A), acido citrico monoidrato, cellulosa microcristallina, macrogol 6000, acido stearico, sodio stearil fumarato
- Rivestimento della compressa: lattosio monoidrato (zucchero del latte), ipromellosa (E464), riacetina (E1518), ferro ossido rosso (E172), titanio diossido (E 171).

Descrizione dell'aspetto di Clopidogrel Viatris e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Clopidogrel Viatris sono rosa, rotonde e biconvesse.

Vengono fornite in:

- blister in PVC/PE/PVDC/alluminio in confezioni contenenti 7, 14, 28, 30, 30 x 1 (dose unitaria), 50, 50 x 1 (dose unitaria), 56, 84, 90 o 100 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttori:

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

Produttori:

Pharmathen S.A.,
6 Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Grecia

Pharmathen International S.A
Industrial Park Sapes
Rodopi Prefecture, Block No 5
Rodopi 69300
Grecia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti*
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 0 100 002

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatris Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0)2 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska
Viatris Healthcare Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni dettagliate sono disponibili sul sito web dell’Agenzia Europea dei Medicinali:
<http://www.ema.europa.eu/>