

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN 75 mg/75 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN 75 mg/75 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține clopidogrel 75 mg (sub formă de hidrogensulfat) și acid acetilsalicilic (AAS) 75 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 7 mg și ulei de ricin hidrogenat 3,3 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimat filmat galben, oval, ușor biconvex, aproximativ 14 mm lungime și 8 mm lățime marcat cu «I» pe o față și plană pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN este indicat pentru prevenirea secundară a evenimentelor aterotrombotice la pacienți adulți care deja utilizează clopidogrel și acid acetilsalicilic (AAS).

Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN este un medicament de tip combinație în doză fixă pentru continuarea tratamentului în caz de:

- Sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q), care include pacienți la care s-a efectuat implantare de stent după intervenție coronariană percutanată (ICP)
- Infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI) la pacienții supuși unei ICP (inclusiv pacienții supuși implantării de stent) sau tratați medical, eligibili pentru tratamentul trombolitic/fibrinolitic

Pentru informații suplimentare, vezi pct. 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și vârstnici

Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN trebuie administrat în doză zilnică unică de 75 mg/75 mg.

Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN combinație în doză fixă este utilizat după inițierea tratamentului cu clopidogrel și AAS administrate în monoterapie și înlocuiește medicamentele individuale care conțin clopidogrel, respectiv AAS.

- La pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q): durata optimă a tratamentului nu a fost stabilită cu exactitate. Datele din studiile clinice susțin utilizarea sa până la 12 luni, iar beneficiul maxim a fost observat la 3 luni (vezi pct. 5.1). În cazul în care utilizarea Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN este întreruptă, pacienții pot beneficia de continuarea tratamentului cu un medicament antiplachetar.

La pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST:

- La pacienții tratați medical, tratamentul cu Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN trebuie început cât mai curând posibil după debutul simptomelor și continuat timp de cel puțin patru săptămâni. Beneficiul administrării asocierii clopidogrel cu AAS mai mult de patru săptămâni nu a fost studiat în acest context (vezi pct. 5.1). În cazul în care utilizarea Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN este întreruptă, pacienții pot beneficia de continuarea tratamentului cu un medicament antiplachetar.
- Atunci când se intenționează efectuarea ICP, tratamentul cu Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN trebuie început cât mai curând posibil după debutul simptomelor și continuat până la 12 luni (vezi pct. 5.1).

Dacă este omisă o doză:

- În termen de mai puțin de 12 ore după ora stabilită: pacienții trebuie să ia doza imediat și apoi să ia următoarea doză la ora stabilită.
- Pentru mai mult de 12 ore: pacienții trebuie să ia doza următoare la ora stabilită, iar doza nu trebuie dublată.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN nu este recomandat la această grupă de vârstă.

Insuficiență renală

Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3). Experiența terapeutică la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată este limitată (vezi pct. 4.4). Prin urmare, Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3). Experiența terapeutică la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, care pot avea diateză hemoragică, este limitată (vezi pct. 4.4). Prin urmare, Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți.

Mod de administrare

Pentru administrare pe cale orală

Medicamentul poate fi administrat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Din cauza prezenței ambelor componente ale medicamentului, Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN este contraindicat în caz de:

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Insuficiență hepatică severă.
- Leziune hemoragică evolutivă, cum sunt ulcer gastro-duodenal sau hemoragie intracraniană.

În plus, din cauza prezenței AAS, utilizarea sa este, de asemenea, contraindicată în:

- Hipersensibilitate la medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și la pacienții cu sindrom astmatiform, rinită și polipi nazali. Pacienți cu mastocitoză pre-existentă, la care utilizarea acidului acetilsalicilic poate provoca reacții severe de hipersensibilitate (inclusiv șoc circulator, cu hiperemie facială, hipotensiune arterială, tahicardie și vărsături).
- Insuficiență renală severă (clearance al creatininei sub 30 ml/min).
- Al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tulburări hemoragice și hematologice

Din cauza riscului de sângerare și de reacții adverse hematologice, trebuie luată în considerare efectuarea promptă a hemogramei și/sau a altor teste adecvate, ori de câte ori apar simptome clinice care sugerează apariția sângerării în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8). Deoarece este un antiagregant plachetar dublu, Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN trebuie utilizat cu prudență la pacienții care pot prezenta un risc crescut de sângerare în caz de traumatism, intervenții chirurgicale sau în cadrul altor condiții patologice și la pacienții tratați cu alte AINS, incluzând inhibitori ai COX-2, heparină, inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), sau cu inductori puternici ai CYP2C19, trombolitice, sau cu alte medicamente asociate cu risc de sângerare cum este pentoxifilina (vezi pct. 4.5). Din cauza riscului crescut de hemoragie, tripla terapie antiplachetară (clopidogrel + AAS + dipiridamol) pentru prevenția secundară a accidentului vascular cerebral nu este recomandată la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic non-cardioembolic acut sau AIT (vezi pct. 4.5 și pct. 4.8). Pacienții trebuie urmăriți atent pentru oricare semne de sângerare, incluzând hemoragii oculute, în special în primele săptămâni de tratament și/sau după proceduri cardiologice invazive sau intervenții chirurgicale. Administrarea concomitentă de Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN cu anticoagulate orale nu este recomandată, deoarece această asociere poate crește intensitatea sângerării (vezi pct. 4.5).

Pacienții trebuie să informeze medicii și stomatologii că urmează tratament cu Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN, înaintea programării oricărei intervenții chirurgicale și înainte de a lua orice medicament nou. Atunci când este luată în considerare chirurgia electivă, trebuie revizuită necesitatea tratamentului antiplachetar dual și trebuie luată în considerare utilizarea unui singur medicament antiplachetar. Dacă pacienții trebuie să întrerupă temporar terapia antiplachetară, tratamentul cu Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN trebuie întrerupt cu 7 zile înainte de intervenția chirurgicală.

Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN prelungește timpul de sângerare și trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu leziuni susceptibile de a sângera (în special gastro-intestinale și intraoculare).

De asemenea, pacienții trebuie informați că tratamentul cu Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN poate să prelungească timpul de sângerare și că trebuie să se adreseze medicului curant în cazul oricărei sângerări anormale (prin localizare sau durată).

Purpură trombotică trombocitopenică (PTT)

Au fost raportate foarte rar cazuri de purpură trombotică trombocitopenică (PTT) în timpul utilizării de clopidogrel, uneori după o expunere de scurtă durată. Aceasta se caracterizează prin trombocitopenie și anemie hemolitică microangiopatică, asociate cu tulburări neurologice, disfuncție renală sau febră. PTT este o afecțiune cu evoluție potențial letală, care impune tratament prompt, incluzând plasmafereză.

Hemofilie dobândită

După utilizarea clopidogrelului, s-a raportat hemofilie dobândită. În cazurile de prelungire izolată, confirmată, a timpului de tromboplastină parțial activată (aPTT), asociată sau nu cu sângerare, trebuie luată în considerare hemofilia dobândită. Pacienții cu un diagnostic confirmat de hemofilie dobândită trebuie luați în evidență și tratați de către specialiști, iar administrarea clopidogrelului trebuie întreruptă.

Accident ischemic tranzitoriu recent sau accident vascular cerebral

La pacienții cu accident ischemic tranzitoriu recent sau accident vascular cerebral care au risc înalt de evenimente ischemice recurente, s-a demonstrat că asocierea AAS cu clopidogrel crește riscul de sângerare majoră. Prin urmare, în afara situațiilor clinice în care asocierea s-a dovedit benefică, adăugarea acestui medicament la schema terapeutică trebuie efectuată cu precauție.

Citocromul P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenetică: La pacienții care sunt metabolizatori cu activitate enzimatică lentă pe calea CYP2C19, clopidogrelul, în dozele recomandate, se transformă în mai mică măsură în metabolitul său activ și are un efect mai slab asupra funcției plachetare. Sunt disponibile teste pentru a identifica genotipul CYP2C19 al pacientului.

Deoarece clopidogrelul este metabolizat parțial pe calea CYP2C19 în metabolitul său activ, este de așteptat ca utilizarea medicamentelor care inhibă activitatea acestei enzime să determine concentrații plasmatice scăzute de metabolit activ al clopidogrelului. Relevanța clinică a acestei interacțiuni nu este clară. Ca măsură de precauție, trebuie descurajată utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP2C19 (vezi pct. 4.5 pentru lista inhibitorilor CYP2C19, vezi, de asemenea, pct. 5.2). Este de așteptat ca administrarea de medicamente cu efect inductor asupra activității CYP2C19 să determine creșterea concentrațiilor metabolitului activ al clopidogrelului și poate amplifica riscul de sângerare. Ca măsură de precauție, trebuie descurajată administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP2C19 (vezi pct. 4.5).

Substraturi ale CYP2C8

Este necesară prudență la pacienții tratați concomitent cu clopidogrel și medicamente care sunt substraturi ale CYP2C8 (vezi pct. 4.5).

Reacții încrucișate între tienopiridine

Pacienții trebuie evaluați pentru antecedente personale de hipersensibilitate la tienopiridine (cum sunt clopidogrelul, ticlopidina, prasugrelul), deoarece au fost raportate reacții încrucișate între tienopiridine (vezi pct. 4.8). Tienopiridinele pot provoca reacții alergice ușoare până la severe, cum sunt erupțiile cutanate tranzitorii, angioedemul sau reacții încrucișate hematologice, cum sunt trombocitopenia și neutropenia. Pacienții care au dezvoltat anterior o reacție alergică și/sau o reacție hematologică la o tienopiridină, pot prezenta un risc crescut de a dezvolta aceeași reacție sau o reacție diferită la o altă tienopiridină. Se recomandă supravegherea pacienților cu alergii cunoscute la tienopiridine, pentru apariția semnelor de hipersensibilitate.

Din cauza prezenței AAS este necesară prudență

- La pacienții cu istoric de astm bronșic sau tulburări alergice, deoarece aceștia prezintă risc crescut de reacții de hipersensibilitate.
- La pacienții cu gută, deoarece dozele mici de AAS cresc concentrația plasmatică de urați.
- La copii cu vârsta sub 18 ani este posibilă asocierea între AAS și sindromul Reye. Sindromul Reye este o boală foarte rară, care poate fi letală.
- La pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază (G6PD), acest medicament trebuie administrat sub supraveghere medicală strictă, din cauza riscului de hemoliză (vezi pct. 4.8).
- Alcoolul etilic poate crește riscul de leziuni gastro-intestinale atunci când este consumat în timpul administrării AAS. Pacienții trebuie informați despre riscurile de leziuni gastro-intestinale și sângerare în timpul administrării clopidogrelului plus AAS concomitent cu alcool etilic, în special în cazul în care consumul de alcool etilic este cronic sau în cantități mari (vezi pct. 4.5).

Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)

La pacienții care utilizează AINS, cum este AAS, s-a raportat reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS). Unele dintre aceste evenimente au fost letale sau au pus viața în pericol.

În general, DRESS, deși nu exclusiv, se prezintă cu febră, erupție cutanată tranzitorie, limfadenopatie și/sau tumefierea feței. Alte manifestări clinice pot include hepatită, nefrită, anomalii hematologice, miocardită sau miozită. Uneori, simptomele DRESS pot fi asemănătoare unei infecții virale acute. Eozinofilia este adesea prezentă. Deoarece această tulburare poate avea variate manifestări, pot fi implicate alte sisteme de organe care nu sunt menționate aici. Este important de reținut că manifestările precoce de hipersensibilitate, cum sunt febra sau limfadenopatia, pot fi prezente chiar dacă erupția cutanată tranzitorie nu este evidentă. Dacă sunt prezente astfel de semne sau simptome, AAS trebuie întrerupt, iar pacientul trebuie evaluat imediat (vezi pct. 4.8).

Gastro-intestinal (GI)

Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN trebuie administrat cu prudență la pacienți cu istoric de ulcer gastro-intestinal, hemoragie

gastro-duodenală sau simptome minore la nivelul tractului GI superior, deoarece este posibil ca acestea să fie determinate de o ulceratie gastrică, care poate duce la hemoragie gastrică. Pot să apară reacții adverse GI, incluzând dureri gastrice, pirozis, greață, vărsături și hemoragie GI. Simptome minore la nivelul tractului GI superior, cum este dispepsia, sunt frecvente și pot să apară în orice moment în cursul terapiei. Medicul trebuie să rămână în alertă în ceea ce privește semnele unei ulceratii sau sângerări GI, chiar în absența unor simptome GI anterioare. Pacienții trebuie informați despre semnele și simptomele unor reacții adverse GI și măsurile care trebuie luate dacă acestea apar. (Vezi pct. 4.8.).

La pacienții tratați concomitent cu nicorandil și AINS, inclusiv acid acetilsalicilic și acetilsalicilat de lizină, există un risc crescut de apariție a complicațiilor severe, cum sunt ulceratii, perforații și hemoragii gastro-intestinale (vezi pct. 4.5).

Excipienți

Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză - galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține, de asemenea, ulei de ricin hidrogenat, care poate provoca disconfort la nivelul stomacului și diaree.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente asociate cu risc de sângerare

Există un risc crescut de sângerare din cauza unui potențial efect aditiv. Administrarea concomitentă cu medicamente asociate cu risc de sângerare trebuie efectuată cu prudență (vezi pct. 4.4).

Anticoagulante orale

Administrarea concomitentă de Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN și anticoagulante orale nu este recomandată, deoarece poate crește intensitatea sângerării (vezi pct. 4.4). Cu toate că administrarea clopidogrelului în doză de 75 mg/zi nu a modificat farmacocinetica warfarinei S sau International Normalised Ratio (INR) la pacienții la care s-a administrat tratament cu warfarină pe termen lung, administrarea concomitentă de clopidogrel și warfarină crește riscul de sângerare datorită efectelor independente asupra hemostazei.

Inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa

Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN trebuie utilizat cu prudență la pacienții tratați concomitent cu inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa (vezi pct. 4.4).

Heparină

Într-un studiu clinic efectuat la voluntari sănătoși, administrarea clopidogrelului nu a necesitat modificarea dozei de heparină și nu a influențat efectul heparinei asupra coagulării. Administrarea concomitentă cu heparina nu a modificat inhibarea agregării plachetare indusă de clopidogrel. Este posibilă o interacțiune

farmacodinamică între Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN și heparină, care determină o creștere a riscului de sângerare. Prin urmare, administrarea concomitentă a acestor două medicamente trebuie efectuată cu prudență (vezi pct. 4.4).

Trombolitice

Siguranța administrării concomitente de clopidogrel, medicamente trombolitice fibrino-specifice sau fibrino-nespecifice și heparine a fost evaluată la pacienții cu infarct miocardic acut. Incidența hemoragiilor semnificative clinic a fost similară cu cea observată în cazul administrării concomitente de AAS cu medicamente trombolitice și heparină (vezi pct. 4.8). Siguranța administrării concomitente a Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN cu alte medicamente trombolitice nu a fost stabilită cu exactitate și trebuie efectuată cu prudență (vezi pct. 4.4).

AINS

Un studiu clinic efectuat la voluntari sănătoși a arătat că administrarea concomitentă de clopidogrel și naproxen crește frecvența hemoragiilor gastro-intestinale oculte. Prin urmare, nu este recomandată utilizarea concomitentă cu AINS, incluzând inhibitori ai COX-2 (vezi pct. 4.4).

Date experimentale sugerează că ibuprofenul inhibă efectul dozei mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare atunci când aceste substanțe sunt dozate concomitent. Cu toate acestea, limitele acestor date, precum și incertitudinile privind extrapolarea datelor ex vivo la situația clinică implică faptul că nu poate fi luată nicio decizie fermă cu privire la utilizarea regulată a ibuprofenului și niciun efect clinic relevant nu este considerat a fi probabil în cazul utilizării ocazionale a ibuprofenului (vezi pct. 5.1).

Metamizol

Metamizolul poate diminua efectul AAS asupra agregării plachetare atunci când se administrează concomitent. Prin urmare, această asociere trebuie utilizată cu prudență la pacienții care iau AAS în doză mică pentru cardioprotecție.

ISRS

Deoarece ISRS influențează activarea plachetară și cresc riscul de sângerare, administrarea concomitentă a ISRS cu clopidogrel trebuie efectuată cu prudență.

Interacțiuni ale clopidogrelului cu alte medicamente

Inductori ai CYP2C19

Deoarece clopidogrelul este metabolizat parțial prin intermediul CYP2C19 în metabolitul său activ, este de așteptat ca administrarea medicamentelor care induc activitatea acestei enzime să determine concentrații crescute ale metabolitului activ al clopidogrelului.

Rifampicina este un inductor puternic al CYP2C19, care determină atât o creștere a concentrației metabolitului activ al clopidogrelului, cât și a inhibării agregării plachetare, care poate amplifica, în special, riscul de sângerare. Ca măsură de precauție, trebuie descurajată administrarea concomitentă a inductorilor puternici ai CYP2C19 (vezi pct. 4.4).

Inhibitori ai CYP2C19

Deoarece clopidogrelul este metabolizat parțial pe calea CYP2C19 în metabolitul său activ, este de așteptat ca utilizarea medicamentelor care inhibă activitatea acestei enzime să determine concentrații plasmatice scăzute de metabolit activ al clopidogrelului. Relevanța clinică a acestei interacțiuni nu este clară. Ca măsură de precauție, trebuie descurajată utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP2C19 (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Medicamentele care sunt inhibitori puternici sau moderați ai CYP2C19 includ, de exemplu, omeprazolul și esomeprazolul, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazolul, fluconazolul, ticlopidina, carbamazepina și efavirenzul.

Inhibitori de pompă de protoni (IPP)

Omeprazolul, în doză de 80 mg o dată pe zi, administrat fie în același timp cu clopidogrelul, fie într-un interval de 12 ore între administrările celor două medicamente, a scăzut expunerea la metabolitul activ cu 45% (pentru doza de încărcare) și 40% (pentru doza de întreținere). Scăderea a fost asociată cu o reducere de 39% (pentru doza de încărcare) și 21% (pentru doza de întreținere) a inhibării agregării plachetare. Este de așteptat ca esomeprazolul să aibă o interacțiune similară cu clopidogrelul.

Din studiile clinice și observaționale au fost raportate date heterogene privind implicațiile clinice ale acestei interacțiuni farmacocinetice (FC)/farmacodinamice (FD), în termeni de evenimentecardiovasculare majore. Ca măsură de precauție, trebuie descurajată utilizarea concomitentă de omeprazol sau esomeprazol (vezi pct. 4.4).

O scădere mai puțin pronunțată a expunerii la metabolit a fost observată în cazul administrării concomitente cu pantoprazol sau lansoprazol.

Concentrațiile plasmatice ale metabolitului activ au fost diminuate cu 20% (pentru doza de încărcare) și cu 14% (pentru doza de întreținere) în timpul tratamentului concomitent cu pantoprazol 80 mg o dată pe zi. Acest lucru a fost asociat cu o scădere a valorii medii a inhibării plachetare cu 15% și, respectiv, 11%. Aceste rezultate au indicat faptul că clopidogrelul poate fi administrat împreună cu pantoprazol.

Nu există dovezi că alte medicamente care reduc aciditatea gastrică, cum sunt antihistaminicele H2 sau antiacidele, influențează activitatea antiplachetară a clopidogrelului.

Terapii antiretrovirale (ART - anti-retroviral therapy) potențate: Pacienții infectați cu HIV, tratați cu o terapie antiretrovirală (ART) potențată, au risc crescut de apariție a evenimentelor vasculare.

La pacienții infectați cu HIV, tratați cu ART potențate cu ritonavir sau cobicistat, a fost demonstrată o scădere semnificativă a inhibiției agregării plachetare. Cu toate că este incertă relevanța clinică a acestor constatări, au existat raportări spontane provenite de la pacienți infectați cu HIV și tratați cu ART potențate cu ritonavir, care au prezentat evenimente reocluzive după dezobstrucția vasculară sau care au prezentat evenimente trombotice în cursul unei scheme de tratament de încărcare cu clopidogrel. Inhibiția medie a agregării plachetare poate scădea în cazul administrării concomitente a clopidogrelului și ritonavirului. Prin urmare, trebuie descurajată administrarea concomitentă a clopidogrelului cu ART potențate.

Alte medicamente

Au fost efectuate numeroase alte studii clinice, pentru a investiga eventualele interacțiuni farmacodinamice și farmacocinetice (FC) dintre clopidogrel și alte medicamente administrate concomitent. Nu au fost observate interacțiuni farmacodinamice semnificative clinic atunci când clopidogrelul a fost administrat concomitent cu atenolol, nifedipină sau cu ambele - atenolol și nifedipină. În plus, activitatea farmacodinamică a clopidogrelului nu a fost influențată semnificativ de administrarea concomitentă cu fenobarbital sau estrogeni.

Administrarea concomitentă de clopidogrel nu a modificat parametrii farmacocinetici ai digoxinei sau ai teofilinei. Antiacidele nu au influențat gradul de absorbție a clopidogrelului.

Datele din studiul CAPRIE arată că fenitoina și tolbutamida, care sunt metabolizate pe calea CYP2C9, pot fi administrate în siguranță concomitent cu clopidogrel. Medicamente care sunt substraturi ale

CYP2C8: la voluntarii sănătoși, s-a evidențiat faptul că clopidogrelul crește expunerea la repaglinidă. În studii in vitro s-a demonstrat că creșterea expunerii la repaglinidă este determinată de inhibarea izoenzimei CYP2C8 de către metabolitul glucuronoconjugat al clopidogrelului. Din cauza riscului de creștere a concentrațiilor plasmatiche, administrarea concomitentă a clopidogrelului cu medicamente eliminate, în principal, prin metabolizare pe calea CYP2C8 (de exemplu, repaglinidă, paclitaxel) trebuie efectuată cu prudență (vezi pct. 4.4).

Rosuvastatină: S-a demonstrat că clopidogrelul crește expunerea la rosuvastatină la pacienți de 1,4 ori (ASC) fără efect asupra C_{max}, după administrarea repetată a unei doze de 75 mg clopidogrel.

Interacțiuni ale AAS cu alte medicamente

Au fost raportate interacțiuni ale AAS cu următoarele medicamente:

Uricozurice (benzbromaronă, probenecid, sulfinpirazonă)

Este necesară prudență, deoarece AAS poate inhiba efectul medicamentelor uricozurice, prin eliminare competitivă cu acidul uric.

Metotrexat

Din cauza prezenței AAS, metotrexatul administrat în doze mai mari de 20 mg/săptămână trebuie utilizat cu prudență în asociere cu Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN, deoarece acesta poate inhiba clearance-ul renal al metotrexatului, ceea ce poate determina toxicitate la nivelul măduvei osoase.

Tenofovir

Administrarea concomitentă a fumaratului de tenofovir disoproxil cu AINS poate crește riscul de insuficiență renală.

Acid valproic

Administrarea concomitentă de salicilați și acid valproic poate duce la scăderea legării acidului valproic de proteine și inhibarea metabolizării acidului valproic, ceea ce duce la creșterea concentrațiilor plasmatiche ale acidului valproic total și liber.

Vaccin împotriva varicelei

Se recomandă ca pacienților cărora li se administrează vaccin împotriva varicelei să nu li se administreze salicilați pentru un interval de șase săptămâni de la vaccinare. După utilizarea de salicilați în timpul infecțiilor cu virusul varicelei, au apărut cazuri de sindrom Reye (vezi pct. 4.4).

Acetazolamidă

Se recomandă prudență în cazul administrării concomitente a salicilaților cu acetazolamida, deoarece există un risc crescut de acidoză metabolică.

Nicorandil

La pacienții tratați concomitent cu nicorandil și AINS, inclusiv acid acetilsalicilic și acetilsalicilat de lizină, există un risc crescut de apariție a complicațiilor severe, cum sunt ulceratii, perforatii și hemoragii gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

Alte interacțiuni ale AAS

De asemenea, au fost raportate interacțiuni ale următoarelor medicamente cu AAS administrate în doze mari (anti-inflamatorii): inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), fenitoină, betablocante, diuretice și medicamente antidiabetice orale.

Alcool etilic

Alcoolul etilic poate crește riscul de leziuni gastro-intestinale atunci când este consumat în timpul administrării AAS. Pacienții trebuie informați despre riscurile de leziuni gastro-intestinale și sângerare în timpul administrării clopidogrelului plus AAS concomitent cu alcool etilic, în special în cazul în

care consumul de alcool etilic este cronic sau în cantități mari (vezi pct. 4.4).

Alte interacțiuni ale clopidogrelului și ale AAS

Mai mult de 30000 de pacienți au fost incluși în studiile clinice efectuate cu clopidogrel plus AAS administrat în doze de întreținere mai mici sau egale cu 325 mg și care au utilizat numeroase tratamente asociate incluzând diuretice, beta-blocante, inhibitori ai ECA, blocante ale canalelor de calciu, medicamente hipocolesterolemizante, vasodilatatoare coronariene, medicamente antidiabetice (incluzând insulina), medicamente antiepileptice și inhibitori ai GP IIb/IIIa, fără manifestarea unor interacțiuni medicamentoase semnificative clinic.

În afara informațiilor despre interacțiunile medicamentoase specifice prezentate mai sus, nu au fost efectuate studii privind interacțiunile dintre Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN și alte medicamente utilizate în mod curent la pacienții cu boală aterosclerotică.

Similar altor inhibitori ai P2Y₁₂ administrați pe cale orală, administrarea concomitentă a agonștilor opioizi poate întârzia și scădea absorbția clopidogrelului, probabil din cauza întârzierii golirii gastrice. Nu se cunoaște relevanța clinică. La pacienții cu sindrom coronarian acut care necesită administrarea concomitentă de morfină sau alți agonști opioizi, trebuie luată în considerare utilizarea unui medicament antiagregant plachetar cu administrare parenterală.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date despre expunerea la Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN în timpul sarcinii. Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN nu trebuie utilizat în primele două trimestre de sarcină, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu clopidogrel/AAS. Din cauza prezenței AAS, Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN este contraindicat în cel de al treilea trimestru de sarcină.

Clopidogrel:

Deoarece nu sunt disponibile date despre expunerea la clopidogrel în timpul sarcinii, ca măsură de precauție, este de preferat să nu se utilizeze clopidogrel în timpul sarcinii. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3).

AAS:

Doze mici (până la 100 mg pe zi):

Studiile clinice indică faptul că administrarea unor doze de până la 100 mg pe zi, pentru utilizare limitată în obstetrică, care necesită monitorizare de specialitate, pare a fi sigură.

Doze de 100-500 mg pe zi:

Experiența clinică privind utilizarea dozelor mai mari de 100 mg pe zi până la 500 mg pe zi este limitată. Prin urmare, pentru acest interval de doze se aplică, de asemenea, recomandările de mai jos pentru doze de 500 mg pe zi și mai mari.

Doze de 500 mg pe zi și mai mari:

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate influența în mod negativ sarcina și/sau dezvoltarea embrionară/fetală. Date din studii epidemiologice sugerează un risc crescut de avort, malformații cardiace și gastroschizis după utilizarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine la începutul sarcinii. Riscul absolut de malformații cardio-vasculare a fost crescut de la mai puțin de 1% până la aproximativ 1,5%. Se crede că riscul crește odată cu doza și durata tratamentului. La animale, s-a demonstrat că administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine are efecte toxice asupra funcției de reproducere

(vezi pct. 5.3). Până la săptămâna 24 de amenoree (luna a-5-a de sarcină), acidul acetilsalicilic nu trebuie administrat, cu excepția cazului în care este absolut necesar. În cazul în care acidul acetilsalicilic este utilizat de către o femeie care încearcă să rămână gravidă sau până la săptămâna 24 de amenoree (luna a-5-a de sarcină), doza trebuie să fie cât mai mică și durata tratamentului cât mai scurtă posibil.

De la începutul celei de a șasea luni de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune:

- fătul la:
 - toxicitate cardiopulmonară (cu închiderea prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară);
 - disfuncție renală, care poate progresa către insuficiență renală cu oligo-hidroamnios;
- mama și noul născut, la sfârșitul sarcinii, la:
 - prelungirea posibilă a timpului de sângerare, un efect antiagregant care poate să apară chiar și la doze foarte mici;
 - inhibarea contracțiilor uterine, determinând întârzierea sau prelungirea travaliului.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă clopidogrelul se excretă în laptele uman. Studiile la animale au evidențiat excreția clopidogrelului în laptele matern. Este cunoscut faptul că AAS este excretat în cantități limitate în laptele uman. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN.

Fertilitatea

Pentru Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN nu există date cu privire la fertilitate. În studiile la animale, clopidogrelul nu a demonstrat că afectează fertilitatea. Nu se cunoaște dacă doza de AAS conținută în Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN afectează fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Clopidogrelul și acidul acetilsalicilic nu au influență sau au influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța clopidogrelului a fost evaluată la mai mult de 42000 de pacienți care au participat în studii clinice, incluzând peste 30000 de pacienți tratați cu clopidogrel plus AAS și peste 9000 de pacienți tratați timp de 1 an sau mai mult. Reacțiile adverse semnificative clinic observate în 4 mari studii, studiul CAPRIE (un studiu care compară clopidogrelul administrat în monoterapie cu AAS) și studiile CURE, CLARITY și COMMIT (studii care compară clopidogrelul plus AAS cu AAS administrat în monoterapie) sunt prezentate în continuare. În general, efectul clopidogrelului 75 mg pe zi a fost similar cu efectul AAS 325 mg pe zi în cadrul studiului CAPRIE, indiferent de vârstă, sex și rasă. În plus față de experiența din studiile clinice, au fost raportate spontan reacții adverse.

Sângerarea este cea mai frecventă reacție adversă raportată atât în studiile clinice, cât și după punerea pe piață, caz în care s-a raportat mai ales în decursul primei luni de tratament.

În studiul CAPRIE, la pacienții tratați cu clopidogrel sau cu AAS, incidența totală a sângerărilor de orice tip a fost de 9,3%. Incidența cazurilor severe a fost similară pentru clopidogrel și AAS.

În studiul CURE, nu s-a constatat un exces al sângerărilor majore în cazul tratamentului cu clopidogrel plus AAS în primele 7 zile după intervenția chirurgicală de by-pass aorto-coronarian la pacienții la care s-a întrerupt tratamentul cu mai mult de 5 zile înaintea intervenției chirurgicale. La pacienții la care s-a continuat tratamentul pe parcursul celor 5 zile dinaintea intervenției chirurgicale de by-pass

ortocoronarian, frecvența evenimentelor hemoragice a fost 9,6% pentru grupul la care s-a administrat clopidogrel plus AAS și 6,3% pentru grupul la care s-a administrat AAS în monoterapie.

În studiul CLARITY, a existat o creștere globală a sângerărilor în grupul tratat cu clopidogrel plus AAS comparativ cu grupul tratat cu AAS în monoterapie. Incidența sângerărilor majore a fost similară între cele două grupuri. Aceasta a fost omogenă în subgrupurile de pacienți definiți prin caracteristici inițiale și tip de tratament fibrinolitic sau cu heparină.

În studiul COMMIT, frecvența totală a sângerărilor non-cerebrale majore sau cerebrale a fost mică și similară în cele două grupuri.

În studiul TARDIS, pacienții cu accident vascular cerebral ischemic recent care au fost tratați cu terapie antiplachetară intensivă cu trei medicamente (AAS + clopidogrel + dipiridamol) au prezentat hemoragie mai intensă și de severitate mai mare în comparație cu clopidogrel în monoterapie sau în combinație cu AAS și dipiridamol (OR ajustat comun (cOR) 2,54, 95% ÎI 2,05-3,16, $p < 0,0001$).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse care au apărut la clopidogrel administrat în monoterapie, la AAS administrat în monoterapie sau la clopidogrel administrat în asociere cu AAS, fie în timpul studiilor clinice, fie au fost raportate spontan, sunt prezentate în tabelul de mai jos. Frecvența este definită prin următoarea convenție: frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare, Cu frecvență necunoscută*
Tulburări hematologice și limfatice		Trombocitopenie, leucopenie, eozinofilie	Neutropenie, inclusiv neutropenie severă	Purpură trombotică trombocitopenică (PTT) (vezi pct. 4.4), insuficiența măduvei hematopoietice*, anemie aplastică, pancitopenie, bicitopenie*, agranulocitoză, trombocitopenie severă, hemofilie A dobândită, granulocitopenie, anemie, anemie hemolitică la pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază (G6PD)* (vezi pct. 4.4)
Tulburări cardiace				Sidrom Kunis (angina alergică vasospastică, infarct miocardic alergic) în contextual unei reacții de hipersensibilitate la clopidogrel**

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare, Cu frecvență necunoscută*
Tulburări ale sistemului imunitar				Șoc anafilactic*, boala serului, reacții anafilactoide, hipersensibilitate încrucișată între tienopiridine (cum sunt ticlopidina, prasugrelul) (vezi pct. 4.4)**, sindrom autoimun insulinar, care poate determina hipoglicemie severă, în special la pacienții cu subtipul HLA DRA4 (mai frecvent la populația japoneză)**, agravarea simptomelor alergice de alergie alimentară*
Tulburări metabolice și de nutriție				Hipoglicemie*, gută* (vezi pct. 4.4)
Tulburări psihice				Halucinații, confuzie
Tulburări ale sistemului nervos		Hemoragie intracraniană (au fost raportate câteva cazuri cu evoluție letală), cefalee, parestezii, amețeală		Tulburări ale gustului, ageuzie (pierderea simțului gustativ)
Tulburări oculare		Hemoragie oftalmică (conjunctivală, intraoculară, retiniană)		
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij	Pierdere a auzului* sau tinitus*
Tulburări vasculare	Hematom			Hemoragie gravă, hemoragie a plăgii operatorii, vasculită (include purpură Henoch-Schönlein*), hipotensiune arterială

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare, Cu frecvență necunoscută*
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Epistaxis			Hemoragie la nivelul tractului respirator (hemoptizie, hemoragie pulmonară), bronhospasm, pneumonită interstițială, edem pulmonar necardiogen în cazul utilizării cronice și în contextul unei reacții de hipersensibilitate provocată de acidul acetilsalicilic*, pneumonie eozinofilică
Tulburări gastro-intestinale	Hemoragie gastro-intestinală, diaree, dureri abdominale, dispepsie	Ulcer gastric și duodenal, gastrită, vărsături, greață, constipație, flatulență	Hemoragie retroperitoneală	Hemoragie gastrointestinală și retroperitoneală cu evoluție letală, pancreatită. Tulburări ale tractului gastro-intestinal superior (esofagită, ulcerări esofagiene, perforații, gastrită erozivă, duodenită erozivă, ulcer/perforație gastro-duodenale)*; tulburări ale tractului gastrointestinal inferior (ulcere de intestin subțire [jejun și ileon] și de intestin gros [colon și rect], colită și perforație intestinală)*; simptome gastro-intestinale superioare* cum este gastralgia (vezi pct. 4.4); aceste reacții GI legate de utilizarea AAS se pot sau nu asocia cu hemoragie, pot apărea pentru orice doză de acid acetilsalicilic și la pacienți cu sau fără simptome de avertizare sau antecedente personale de evenimente GI grave*. Colită (include colită ulcerativă sau limfocitară), stomatită, pancreatită acută în contextul unei reacții de hipersensibilitate provocată de acidul acetilsalicilic*

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare, Cu frecvență necunoscută*
Tulburări hepatobiliare				Insuficiență hepatică acută, leziuni hepatice, în principal hepatocelulare*, hepatită, creșterea valorilor enzimelor hepatice*, valori anormale ale testelor funcției hepatice, hepatită cronică*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Echimoze	Erupție cutanată , prurit, hemoragie cutanată (purpură)		Dermatită buloasă (necroză epidermică toxică, sindrom Stevens Johnson, eritem polimorf, pustuloză exantematoasă generalizată acută (PEGA)), angioedem, sindrom de hipersensibilitate la medicamente, erupție cutanată la medicamente, cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) (vezi pct. 4.4)*, erupții cutanate eritematoase sau exfoliative, urticarie, eczemă, lichen plan, erupție fixă*
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Ginecomastie	
Tulburări musculo-scheletice, ale țesutului conjunctiv și osos				Hemoragii musculo-scheletice (hemartroză), artrită, artralgie, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare		Hematurie		Insuficiență renală*, insuficiență renală acută (în special la pacienți cu insuficiență renală preexistentă, decompensare cardiacă, sindrom nefritic sau tratament concomitent cu diuretice)*, glomerulonefrită, creșterea creatininemiei

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare, Cu frecvență necunoscută*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Sângerare la locul injectării			Febră, edem*
Investigații diagnostice		Prelungirea timpului de sângerare, scădere a numărului de neutrofile, scădere a numărului de trombocite		

* **Informații raportate în datele publicate pentru AAS cu frecvență „necunoscută”.**

** **Informații referitoare la clopidogrel, cu frecvență „necunoscută”.**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro.
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Clopidogrel

Supradozajul după administrarea clopidogrelului poate duce la prelungirea timpului de sângerare și, consecutiv, la complicații hemoragice. În caz de sângerare, trebuie să se aibă în vedere instituirea unui tratament adecvat. Nu s-a descoperit un antidot al activității farmacologice a clopidogrelului. Dacă este necesară corectarea rapidă a unui timp de sângerare prelungit, transfuzia de masă trombocitară poate contracara efectele clopidogrelului.

AAS

Următoarele simptome sunt asociate intoxicației moderate: amețeli, cefalee, tinitus, confuzie și simptome gastro-intestinale (greață, vărsături și dureri gastrice).

În intoxicația severă, apar tulburări grave ale echilibrului acido-bazic. Hiperventilația inițială duce la alcaloză respiratorie. Consecutiv, apare acidoză respiratorie, ca rezultat al efectului inhibitor asupra centrului respirator. De asemenea, apare o acidoză metabolică, ca urmare a prezenței salicilaților.

Deoarece copiii, sugarii și copiii mici sunt diagnosticați adesea numai într-un stadiu avansat al intoxicației, de regulă, ei vor fi deja în stadiul de acidoză.

De asemenea, pot să apară următoarele simptome: hipertermie și transpirații, ducând la deshidratare, neliniște, convulsii, halucinații și hipoglicemie. Deprimarea sistemului nervos poate duce la comă, colaps cardio-vascular și stop respirator. Doza letală de acid acetilsalicilic este de 25-30 g. Concentrația plasmatică de salicilat mai mare de 300 mg/l (1,67 mmol/l) sugerează intoxicația.

Supradozajul cu combinația în doză fixă de AAS/clopidogrel se poate asocia cu creșterea apariției hemoragiei și a complicațiilor consecutive hemoragiei, din cauza activității farmacologice a clopidogrelului și AAS.

În cazul supradozajului acut sau cronic cu acid acetilsalicilic, poate apărea edem pulmonar necardiogen (vezi pct. 4.8).

Dacă a fost ingerată o doză toxică, atunci este necesară internarea în spital. În cazul intoxicației moderate, se poate încerca provocarea vărsăturilor; dacă această tentativă nu reușește, este indicat lavajul gastric. Ulterior, sunt administrate cărbune activat (adsorbant) și sulfat de sodiu (laxativ). Este indicată alcalinizarea urinei (250 mmol bicarbonat de sodiu timp de 3 ore), concomitent cu monitorizarea pH-ului urinar. Hemodializa este tratamentul de elecție în intoxicația severă. Alte semne de intoxicație trebuie tratate simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antitrombotice, antiagregante plachetare, exclusiv heparina, codul ATC: B01AC30

Mecanism de acțiune

Clopidogrelul este un pro-medicament, al cărui metabolit este un inhibitor al agregării plachetare. Clopidogrelul trebuie să fie metabolizat pe calea enzimelor CYP450 pentru a rezulta metabolitul activ care inhibă agregarea plachetară. Metabolitul activ al clopidogrelului inhibă selectiv legarea adenosin-difosfatului (ADP) de receptorul său plachetar P2Y₁₂ și activarea ulterioară mediată de către ADP a complexului glicoproteină GPIIb/IIIa, inhibând astfel agregarea plachetară. Datorită legării ireversibile, funcționalitatea trombocitelor expuse este afectată pentru tot restul duratei lor de viață (aproximativ 7-10 zile), iar refacerea funcției trombocitare normale are loc cu o viteză corespunzătoare duratei turnover-ului trombocitar. Agregarea plachetară indusă de alți agoniști decât ADP este, de asemenea, inhibată prin blocarea amplificării activării plachetare de către ADP eliberat.

Deoarece metabolitul activ este format pe calea enzimelor CYP450, dintre care unele prezintă polimorfism sau sunt inhibitate de către alte medicamente, nu toți pacienții vor avea un nivel adecvat al inhibării plachetare.

Efecte farmacodinamice

Administrarea repetată a unei doze de 75 mg clopidogrel pe zi a determinat o importantă inhibare a agregării plachetare induse de ADP, începând din prima zi de tratament; această inhibare a crescut apoi progresiv și a atins starea de echilibru între a 3-a și a 7-a zi. La starea de echilibru, doza zilnică de 75 mg a permis obținerea unui nivel mediu de inhibare a agregării plachetare cuprins între 40% și 60%. Agregarea plachetară și timpul de sângerare au revenit treptat la valorile inițiale, în general într-un interval de 5 zile după întreruperea tratamentului.

Acidul acetilsalicilic inhibă agregarea plachetară prin inhibarea ireversibilă a prostaglandin ciclooxygenazei și, astfel, inhibă generarea de tromboxan A₂, un inductor al agregării plachetare și al vasoconstricției. Acest efect se manifestă pe toată durata de viață a trombocitului.

Date experimentale sugerează că ibuprofenul inhibă efectul dozei mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare atunci când aceste substanțe sunt dozate concomitent. Într-un studiu, când o doză unică de ibuprofen 400 mg, a fost utilizată în decurs de 8 ore înainte de sau în decurs de 30 de minute după administrarea dozei de acid acetilsalicilic cu eliberare imediată (81 mg), a apărut un efect scăzut al AAS cu privire la formarea de tromboxan sau la agregarea plachetară. Cu toate acestea, limitele acestor date, precum și incertitudinile privind extrapolarea datelor ex vivo la situația clinică implică faptul că nu poate fi luată nicio decizie fermă cu privire la utilizarea regulată a ibuprofenului și nu este considerat a fi probabil niciun efect clinic relevant cu privire la utilizarea ocazională a ibuprofenului.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea clopidogrelului plus AAS au fost evaluate în trei studii dublu-orb, care au inclus peste 61900 de pacienți: studiile CURE, CLARITY și COMMIT, care au comparat clopidogrelul plus AAS cu AAS în monoterapie, ambele tratamente fiind administrate în asociere cu alte tratamente standard.

Studiul CURE a inclus 12562 de pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q), care s-au prezentat în primele 24 de ore de la debutul celui mai recent episod de durere toracică sau al simptomelor de tip ischemic. A fost necesar ca pacienții să prezinte fie modificări ECG relevante pentru un nou episod ischemic, fie creșteri ale valorilor enzimelor cardiace sau troponinelor I sau T de cel puțin două ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale. Pacienților li s-a administrat în mod randomizat clopidogrel (doza de încărcare de 300 mg, urmată de 75 mg pe zi, N=6259) plus AAS (75–325 mg o dată pe zi) sau AAS în monoterapie (N=6303) (75–325 mg o dată pe zi) și alte tratamente standard. Pacienții au fost tratați timp de până la un an. În studiul CURE, 823 de pacienți (6,6%) au fost tratați concomitent cu antagoniști ai receptorilor GP IIb/IIIa. Tratamentul cu heparină a fost administrat la peste 90% dintre pacienți și riscul relativ de sângerare între clopidogrel plus AAS și AAS în monoterapie nu a fost influențat semnificativ de tratamentul concomitent cu heparină.

Numărul de pacienți care au prezentat unul dintre evenimentele componente ale criteriului final principal al studiului [deces din cauză cardiovasculară (CV), infarct miocardic (IM) sau accident vascular cerebral] a fost de 582 (9,3%) în grupul tratat cu clopidogrel plus AAS și de 719 (11,4%) în grupul tratat cu AAS, ceea ce corespunde unei reduceri a riscului relativ (RRR) de 20% (ÎI 95%: 10% - 28%; p=0,00009) în favoarea grupului tratat cu clopidogrel plus AAS [reducerea riscului relative de 17% la pacienții tratați în mod conservator, de 29% la pacienții cu angioplastie coronariană transluminală percutană (PTCA) cu sau fără stent și de 10% la cei cu by-pass aorto-coronarian (coronary artery bypass graft (CABG))]. Apariția de noi evenimente cardiovasculare (criteriul final principal de evaluare) a fost prevenită, cu o reducere a riscului relativ de 22% (ÎI: 8,6 - 33,4), 32% (ÎI: 12,8 - 46,4), 4% (ÎI: -26,9 - 26,7), 6% (ÎI: -33,5 - 34,3) și 14% (ÎI: -31,6 - 44,2) pe parcursul următoarelor intervale: 0-1 lună, 1-3 luni, 3-6 luni, 6-9 luni, respectiv 9-12 luni. Astfel, după a 3-a lună de tratament, beneficiul observat în grupul clopidogrel plus AAS nu a crescut suplimentar, în timp ce riscul hemoragic a persistat (vezi pct. 4.4).

Utilizarea clopidogrelului în CURE a fost asociată cu o scădere a necesarului de tratament trombolitic (RRR = 43,3%; ÎI: 24,3% - 57,5%) și cu antagoniști ai GP IIb/IIIa (RRR = 18,2%; ÎI: 6,5% - 28,3%).

Numărul de pacienți care au prezentat una dintre componentele criteriului final compus de evaluare (deces din cauză CV, IM, accident vascular cerebral sau ischemie refractară) a fost de 1035 (16,5%) în grupul tratat cu clopidogrel plus AAS și de 1187 (18,8%) în grupul tratat cu AAS, ceea ce corespunde unei reduceri a riscului relativ de 14% (ÎI 95%: 6% - 21%, p=0,0005), în favoarea grupului tratat cu clopidogrel plus AAS. Acest beneficiu a fost realizat mai ales prin reducerea semnificativă statistic a incidenței infarctului miocardic [287 (4,6%) în grupul tratat cu clopidogrel plus AAS și 363 (5,8%) în grupul tratat cu AAS]. Nu s-a observat niciun efect asupra frecvenței respitalizărilor pentru angina pectorală instabilă.

Rezultatele obținute la grupe de pacienți cu caracteristici diferite (de exemplu angină pectorală instabilă sau IM non-Q, nivel de risc de la mic la mare, diabet zaharat, necesitate de revascularizare, vârstă, sex etc) au fost concordante cu rezultatele evaluării principale. În mod special, în cadrul unei analize post-hoc efectuate la 2172 de pacienți (17% din populația totală din studiul CURE) la care s-a efectuat implantarea de stent (Stent-CURE), datele au arătat că, în comparație cu placebo, clopidogrelul a demonstrat o RRR semnificativă de 26,2%, în favoarea clopidogrelului în ceea ce privește criteriul final principal compus de evaluare (deces de cauză CV, IM, accident vascular cerebral) și, de asemenea, o RRR semnificativă de 23,9% în ceea ce privește al doilea criteriu final principal compus de evaluare (deces de cauză CV, IM, accident vascular cerebral sau ischemie refractară). În plus, profilul de siguranță al clopidogrelului la această subgrupă de pacienți nu a ridicat nicio problemă deosebită. Prin urmare, rezultatele în acest subset sunt în acord cu rezultatele globale ale studiului.

La pacienții cu IM acut cu supradenivelare de segment ST, siguranța și eficacitatea clopidogrelului au fost evaluate în 2 studii dublu orb, randomizate, controlate cu placebo, CLARITY, o analiză prospectivă de subgrup al studiului CLARITY (CLARITY ICP) și COMMIT.

Studiul CLARITY a inclus 3491 de pacienți care s-au prezentat în primele 12 ore de la debutul unui IM cu supradenivelare de segment ST și au fost programați pentru tratament trombolitic. Pacienților li s-a administrat clopidogrel (doză de încărcare de 300 mg, urmată de 75 mg pe zi, n=1752) plus AAS sau AAS în monoterapie (n=1739), (150 până la 325 mg ca doză de încărcare, urmată de 75 până la 162 mg pe zi), un medicament fibrinolitic și, după caz, o heparină. Pacienții au fost urmăriți timp de 30 de zile. Criteriul final principal compus a fost apariția pe angiograma de la externare a ocluziei arterei implicate în infarct sau decesul sau IM recurent înainte de angiografia coronariană. La pacienții la care nu s-a efectuat angiografie, criteriul final principal a fost decesul sau infarctul miocardic recurent până în ziua 8 sau până la externare. Grupele de pacienți au inclus 19,7% femei și 29,2% pacienți ≥ 65 de ani. În total, 99,7% din pacienți au fost tratați cu fibrinolitice (fibrino-specifice: 68,7% și fibrino-nespecifice 31,1%), 89,5% cu o heparină, 78,7% cu beta blocante, 54,7% cu inhibitori ai ECA și 63% cu statine.

Cincisprezece procente (15,0%) din pacienții din grupul tratat cu clopidogrel plus AAS și 21,7% din cei din grupul tratat cu AAS în monoterapie au atins criteriul final principal de evaluare, ceea ce reprezintă o reducere a riscului absolut de 6,7% și o reducere a riscului relativ de 36% în favoarea clopidogrelului (ÎI 95%: 24 - 47%; $p < 0,001$), în principal legată de o reducere a gradului de ocluzie a arterei implicate în infarct. Acest beneficiu a fost similar în toate subgrupurile prespecificate, inclusive cele referitoare la vârstă și sexul pacientului, localizarea infarctului și tipul de fibrinolitic sau de heparină utilizat.

Analiza de subgrup CLARITY ICP a inclus 1863 de pacienți cu STEMI care au fost supuși ICP. Pacienților cărora li s-a administrat o doză de încărcare de 300 mg clopidogrel (n=933) au prezentat o reducere semnificativă a incidenței decesului de cauză cardiovasculară, IM sau accidentului vascular cerebral în urma ICP, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (n=930) (3,6% cu pretratament cu clopidogrel față de 6,2% cu placebo, OR: 0,54; ÎI 95%: 0,35-0,85; $p=0,008$). Pacienților cărora li s-a administrat o doză de încărcare de 300 mg clopidogrel au prezentat o reducere semnificativă a incidenței decesului de cauză cardiovasculară, IM sau accidentului vascular cerebral pe parcursul a 30 de zile după ICP, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (7,5% cu pretratament cu clopidogrel față de 12,0% cu placebo, OR: 0,59; ÎI 95%: 0,43-0,81; $p=0,001$). Cu toate acestea, acest criteriu final combinat de evaluare, atunci când a fost evaluat la populația totală a studiului CLARITY, nu a fost semnificativ din punct de vedere statistic ca și criteriu final secundar de evaluare. Nu s-a observat nicio diferență semnificativă în ratele de hemoragie majoră sau minoră între ambele tratamente (2,0% cu pre-tratament cu clopidogrel față de 1,9% cu placebo, $p>0,99$).

Descoperirile acestei analize sprijină utilizarea timpurie a dozei de încărcare de clopidogrel în STEMI și strategia de pre-tratament de rutină cu clopidogrel la pacienții supuși unei ICP.

Studiul COMMIT, cu protocol factorial 2x2, a inclus 45852 de pacienți care s-au prezentat în primele

24 de ore de la debutul simptomelor de IM suspectat, susținut de modificări ECG (adică supradenivelare de segment ST, subdenivelare de segment ST sau bloc de ramură stângă). Pacienților li s-a administrat clopidogrel (75 mg pe zi, n=22961) plus AAS (162 mg pe zi) sau AAS în monoterapie (162 mg pe zi) (n=22891), timp de 28 de zile sau până la externare. Criteriile finale principale de evaluare coroborate au fost decesul de orice cauză și prima apariție a unui eveniment de reinfarctizare, accident vascular cerebral sau deces. Grupele de pacienți au inclus 27,8% femei, 58,4% pacienți ≥ 60 de ani (26% ≥ 70 de ani) și 54,5% pacienți tratați cu fibrinolitice.

Clopidogrelul plus AAS a redus semnificativ riscul relativ de deces de orice cauză cu 7% ($p = 0,029$) și riscul relativ al asocierii reinfarctării, accidentului vascular cerebral sau decesului cu 9% ($p = 0,002$), ceea ce reprezintă o reducere a riscului absolut de 0,5% și, respectiv 0,9%. Acest beneficiu a fost similar indiferent de vârstă, sex, tratament cu sau fără fibrinolitice; acest beneficiu a fost observat încă din primele 24 de ore.

Tratamentul pe termen lung (12 luni) cu clopidogrel la pacienți cu STEMI după ICP

Studiul CREDO (clopidogrel utilizat pentru reducerea evenimentelor adverse în timpul monitorizării) Acest studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo a fost desfășurat în Statele Unite și Canada pentru a evalua beneficiul tratamentului cu clopidogrel pe termen lung (12 luni) după ICP. Au fost randomizați 2116 pacienți pentru a li se administra o doză de încărcare de 300 mg clopidogrel (n=1053) sau placebo (n=1063) cu 3 până la 24 de ore înainte de ICP. Toți pacienții au utilizat, de asemenea, 325 mg de acid acetilsalicilic. Ulterior, li s-a administrat tuturor pacienților clopidogrel 75 mg/zi până în ziua 28 în ambele grupuri. Din ziua 29 și pe parcursul a 12 luni, pacienților din grupul cu clopidogrel li s-au administrat clopidogrel 75 mg/zi, iar celor din grupul de control li s-au administrat placebo. Ambelor grupuri li s-au administrat AAS pe tot parcursul studiului (81 până la 325 mg/zi). La 1 an, s-a observat o reducere semnificativă a riscului de deces combinat, IM sau accident vascular cerebral în cazul administrării de clopidogrel (reducere relativă de 26,9%, $\text{ÎI } 95\%: 3,9\%-44,4\%$; $p=0,02$; reducere absolută de 3%) comparativ cu placebo. Nu s-a observat nicio creștere semnificativă a ratei de hemoragie majoră (8,8% cu clopidogrel față de 6,7% cu placebo, $p=0,07$) sau hemoragie minoră (5,3% cu clopidogrel față de 5,6% cu placebo, $p=0,84$) la 1 an. Principala constatare a acestui studiu este aceea că prin continuarea administrării de clopidogrel și AAS timp de cel puțin 1 an duce la o reducere semnificativă din punct de vedere statistic și clinic a evenimentelor trombotice majore.

Studiul EXCELLENT (Eficacitatea Xience/Promus versus Cypher pentru a reduce pierderea tardive după stentare)

Acest studiu prospectiv, în regim deschis, randomizat a fost desfășurat în Coreea pentru a evalua dacă terapia duală antiplachetară (TDA) de 6 luni nu este inferioară TDA de 12 luni după implantarea stenturilor cu eluție medicamentoasă. Studiul a inclus 1443 de pacienți cărora li s-a implantat stent, care au fost randomizați pentru a li se administra TDA timp de 6 luni (AAS 100–200 mg/zi plus clopidogrel 75 mg/zi și ulterior AAS monoterapie până la 12 luni) sau TDA timp de 12 luni (AAS 100–200 mg/zi plus clopidogrel 75 mg/zi). Nu s-a observat nicio diferență semnificativă în incidența insuficienței vasului țintă (compusă din deces de cauză cardiacă, IM sau revascularizarea vasului țintă), care a fost criteriul final primar de evaluare între grupurile cu TDA de 6 luni și 12 luni ($\text{RR: } 1,14$; $\text{ÎI } 95\%: 0,70-1,86$; $p=0,60$). De asemenea, studiul nu a arătat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește criteriul final de siguranță (compus din deces, IM, accident vascular cerebral, tromboză de stent sau hemoragie majoră TIMI) între grupurile cu TDA de 6 luni și 12 luni ($\text{RR: } 1,15$; $\text{ÎI } 95\%: 0,64-2,06$; $p=0,64$). Constatarea majoră a acestui studiu a fost că TDA la 6 luni a fost non-inferioară TDA la 12 luni în ceea ce privește riscul de eșec al vasului țintă.

Reducerea în intensitate a tratamentului cu medicamente inhibitoare ale P2Y₁₂ în sindromul coronarian acut (SCA)

Schimbarea tratamentului de la un inhibitor mai puternic al receptorului P2Y₁₂ la clopidogrel în asociere cu acid acetilsalicilic după faza acută din SCA a fost evaluată în două studii randomizate, sponsorizate de investigator (academice) – TOPIC și TROPICAL-ACS – cu date despre evoluția clinică. Beneficiul clinic dat de inhibitorii mai puternici ai P2Y₁₂, ticagrelor și prasugrel, în studiile pivot efectuate cu acestea, este legat de o scădere semnificativă în recurența evenimentelor ischemice (inclusiv tromboza de stent (TS) acută și subacută, infarctul miocardic (IM) și revascularizarea de urgență). Cu toate că beneficiul pentru ischemie a fost consecvent pe parcursul primului an, a fost observată o scădere mai mare în reparația ischemiei după SCA în timpul primelor zile după inițierea tratamentului. În mod contrar, analize post-hoc au demonstrat creșteri semnificative statistic ale riscului de sângerare în cazul inhibitorilor mai puternici ai P2Y₁₂, care au apărut predominant în timpul fazei cu tratament de întreținere, după prima lună de la SCA. TOPIC și TROPICAL-ACS au fost concepute pentru a studia cum s-ar putea diminua evenimentele hemoragice, menținând eficacitatea.

TOPIC (Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome/Momentul inhibiției plachetare după un sindrom coronarian acut)

Acest studiu deschis, randomizat, a inclus pacienți cu SCA care au necesitat intervenție coronariană percutană (ICP). Pacienții tratați cu acid acetilsalicilic și un blocant mai puternic al P2Y₁₂, fără un eveniment advers după o lună de tratament, au fost atribuiți fie schimbării tratamentului cu acid acetilsalicilic în doză fixă plus clopidogrel (terapie antiagregantă plachetară dublă (TAPD) redusă în intensitate), fie continuării schemei de tratament (TAPD nemodificată).

În total, au fost analizați 645 din 646 pacienți cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI) sau cu infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) sau cu angina pectorală instabilă (TAPD redusă în intensitate (n=322); TAPD nemodificată (n=323)). Evaluarea după un an a fost efectuată la 316 pacienți (98,1%) din grupul cu TAPD redusă în intensitate și la 318 pacienți (98,5%) din grupul cu TAPD nemodificată. Perioada mediană de urmărire pentru ambele grupuri a fost de 359 zile. Caracteristicile coortei din studiu au fost similare în cele 2 grupuri.

Criteriul final principal de evaluare, compus din deces de cauză cardiovasculară, accident vascular cerebral, revascularizare de urgență și sângerare de grad ≥ 2 pe scala BARC (Bleeding Academic Research Consortium) la 1 an după SCA, a fost înregistrat la 43 pacienți (13,4%) din grupul cu TAPD redusă în intensitate și la 85 pacienți (26,3%) din grupul cu TAPD nemodificată ($p < 0,01$). Această diferență semnificativă statistic a fost determinată, în principal, de mai puține evenimente hemoragice, fără a fi raportată o diferență în ceea ce privește criteriile de evaluare a ischemiei ($p = 0,36$), în timp ce sângerările de grad ≥ 2 pe scala BARC au apărut mai puțin frecvent în grupul cu TAPD redusă în intensitate (4,0%), față de 14,9% în grupul cu TAPD nemodificată ($p < 0,01$). Evenimentele hemoragice definite ca având orice grad BARC au apărut la 30 pacienți (9,3%) din grupul cu TAPD redusă în intensitate și la 76 pacienți (23,5%) din grupul cu TAPD nemodificată ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS (Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes/Testarea răspunsului la inhibiția plachetară în cazul tratamentului antiagregant plachetar cronic pentru sindroamele coronariene acute)

Acest studiu deschis, randomizat, a inclus 2610 pacienți cu SCA biomarker pozitiv, după o intervenție coronariană percutană reușită. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie prasugrel 5 mg/zi sau 10 mg/zi (Zilele 0-14) (n=1306), fie prasugrel 5 mg/zi sau 10 mg/zi (Zilele 0-7), înlocuit ulterior, pentru reducerea intensității tratamentului, cu clopidogrel 75 mg/zi (Zilele 8-14) (n=1304) în asociere cu acid acetilsalicilic (< 100 mg/zi). În ziua a 14-a, s-a efectuat testarea funcției plachetare. La pacienții tratați numai cu prasugrel, s-a continuat administrarea de prasugrel timp de 11,5 luni.

Pacienților cărora li s-a redus în intensitate tratamentul li s-a efectuat testarea reactivității crescute plachetare (high platelet reactivity-HPR). Dacă HPR a fost ≥ 46 unități, pacienților li s-a crescut înapoi

intensitatea tratamentului la prasugrel 5 mg/zi sau 10 mg/zi, timp de 11,5 luni; dacă HPR a fost <46 unități, s-a continuat administrarea de clopidogrel 75 mg/zi timp de 11,5 luni. Prin urmare, brațul cu tratament ghidat redus în intensitate a avut pacienți tratați fie cu prasugrel (40%), fie cu clopidogrel (60%). Toți pacienții au continuat administrarea de acid acetilsalicilic și au fost urmăritți timp de un an. A fost întrunit criteriul final principal de evaluare (incidența cumulată a decesului de cauză cardiovasculară, IM, accidentului vascular cerebral și o sângerare de grad ≥ 2 pe scala BARC la 12 luni), ceea ce demonstrează non-inferioritatea. Nouăzeci și cinci de pacienți (7%) din grupul cu tratament ghidat redus în intensitate și 118 pacienți (9%) din grupul de control (p de non-inferioritate=0,0004) au avut un eveniment. Tratamentul ghidat redus în intensitate nu a determinat o creștere a riscului combinat de evenimente ischemice (2,5% în grupul cu tratament redus în intensitate, față de 3,2% în grupul de control; p de non-inferioritate=0,0115), nici creșteri ale sângerărilor de grad ≥ 2 pe scala BARC, criteriul final secundar de evaluare cheie ((5%) în grupul cu tratament redus în intensitate, față de 6% în grupul de control (p=0,23)). Incidența cumulată pentru toate evenimentele hemoragice (clasele BARC de la 1 la 5) a fost de 9% (114 evenimente) în grupul cu tratament ghidat redus în intensitate, față de 11% (137 evenimente) în grupul de control (p=0,14).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de a depune rezultatele studiilor efectuate cu Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul aterosclerozei coronariene (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Clopidogrel:

Absorbție

Clopidogrelul este absorbit rapid după administrarea orală unică și repetată a dozei de 75 mg pe zi. Media concentrațiilor plasmatice maxime ale clopidogrelului nemodificat (aproximativ 2,2-2,5 ng/ml după o doză unică de 75 mg administrată pe cale orală) a fost atinsă la aproximativ 45 minute după administrare. Pe baza datelor privind eliminarea urinară a metaboliților clopidogrelului, absorbția acestuia este de cel puțin 50%.

Distribuție

In vitro, clopidogrelul și principalul său metabolit (inactiv) circulant se leagă reversibil de proteinele plasmatice umane (în proporție de 98% și, respectiv, 94%). Această legare de proteine nu este saturabilă *in vitro* pentru un interval larg de concentrații.

Metabolizare

Clopidogrelul este metabolizat în proporție mare la nivelul ficatului. *In vitro* și *in vivo*, clopidogrelul este metabolizat prin intermediul a două căi metabolice principale: una mediată de către esteraze și care duce la hidroliza în derivatul inactiv al acidului carboxilic (85% dintre metaboliții circulanți), iar cealaltă mediată de enzimele citocromului P450. Clopidogrelul este mai întâi metabolizat la produsul intermediar 2-oxo-clopidogrel. Ulterior, metabolizarea produsului intermediar 2-oxo-clopidogrel duce la formarea metabolitului activ, un derivat tiolic al clopidogrelului. Metabolitul activ se formează, în principal, pe calea CYP2C19, cu contribuția altor câtorva enzime CYP, inclusiv CYP1A2, CYP2B6 și CYP3A4. Metabolitul tiolic activ care a fost izolat *in vitro*, se leagă rapid și ireversibil de receptorii plachetari, inhibând astfel agregarea plachetară.

C_{max} a metabolitului activ este de două ori mai mare după o doză unică de încărcare de 300 mg clopidogrel față de cea atinsă după patru zile cu doză de întreținere de 75 mg. C_{max} este atinsă după aproximativ 30 până la 60 minute după administrare.

Eliminare

La om, după administrarea orală a unei doze de clopidogrel marcat cu izotopul radioactiv al ^{14}C , aproximativ 50% din doză s-a eliminat prin urină și aproximativ 46% prin fecale, într-un interval de 120 de ore după administrare. După administrarea pe cale orală a unei doze unice de 75 mg, clopidogrelul are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 6 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru principalul metabolit (inactiv) circulant a fost de 8 ore, atât după administrarea unei doze unice, cât și după administrarea de doze repetate.

Farmacogenetică

CYP2C19 este implicat în formarea atât a metabolitului activ, cât și a metabolitului intermediar 2-oxo-clopidogrel. Farmacocinetica metabolitului activ al clopidogrelului și efectele antiplachetare, așa cum au fost determinate prin teste *ex vivo* de agregare plachetară, diferă în funcție de genotipul CYP2C19.

Alela CYP2C19*1 corespunde metabolizării extensive, în timp ce alelele CYP2C19*2 și CYP2C19*3 corespund metabolizării nefuncționale. Alelele CYP2C19*2 și CYP2C19*3 reprezintă majoritatea alelelor cu funcție redusă la metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă caucazieni (85%) și asiatici (99%). Celelalte alele asociate cu metabolizare absentă sau redusă sunt mai puțin frecvente și includ CYP2C19*4, *5, *6, *7 și *8. Un pacient cu status de metabolizator cu activitate enzimatică lentă va avea două alele cu funcție pierdută așa cum se definește mai sus. Frecvențele publicate pentru genotipurile metabolizatorilor cu activitate enzimatică lentă pe calea CYP2C19 sunt de aproximativ 2% pentru caucazieni, 4% pentru populația de culoare și 14% pentru chinezi. Sunt disponibile teste pentru a identifica genotipul CYP2C19 al pacientului.

Un studiu clinic încrucișat care a inclus 40 subiecți sănătoși, 10 din fiecare dintre cele patru grupuri de metabolizatori CYP2C19 (cu activitate enzimatică ultrarapidă, extensivă, intermediară și lentă), a evaluat răspunsurile farmacocinetice și antiplachetare, utilizând o doză de 300 mg urmată de o doză de 75 mg/zi și o doză de 600 mg urmată de o doză de 150 mg/zi, fiecare timp de 5 zile (starea de echilibru). Nu au fost observate diferențe substanțiale între metabolizatorii cu activitate enzimatică ultrarapidă, extensivă și intermediară în ceea ce privește expunerea la metabolitul activ și inhibiția medie a agregării plachetare (IAP). La metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă, expunerea la metabolitul activ a scăzut cu 63-71% comparativ cu metabolizatorii cu activitate enzimatică extensivă.

După regimul de doze 300 mg/75 mg, răspunsurile antiplachetare s-au diminuat la metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă în medie cu 24% (24 ore) și 37% (ziua 5) din valoarea IAP (5 μM ADP) comparativ cu o reducere de 39% (24 ore) și 58% (ziua 5) la metabolizatorii cu activitate enzimatică extensivă și comparativ cu o reducere de 37% (24 ore) și 60% (ziua 5) la metabolizatorii cu activitate enzimatică intermediară. Atunci când metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă au fost tratați cu regimul de doze 600 mg/150 mg, expunerea la metabolitul activ a fost mai mare față de regimul de doze 300 mg/75 mg. În plus, IAP a fost de 32% (24 ore) și 61% (ziua 5), care a fost mai mare față de metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă la care s-a administrat regimul de doze 300 mg/75 mg și au fost similare cu celelalte grupuri de metabolizatori CYP2C19 la care s-a administrat regimul de doze 300 mg/75 mg. În cadrul studiilor care au vizat un efect clinic nu a fost stabilit un regim adecvat de doze pentru acest grup de pacienți.

În concordanță cu rezultatele de mai sus, într-o meta-analiză incluzând 6 studii efectuate la 335 subiecți tratați cu clopidogrel la starea de echilibru, s-a arătat că expunerea la metabolitul activ a scăzut cu 28% pentru metabolizatorii cu activitate enzimatică intermediară și 72% pentru metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă, în timp ce inhibarea agregării plachetare (5 μM ADP) a scăzut cu 5,9% și, respectiv, cu 21,4% atunci când a fost comparată cu metabolizatorii cu activitate enzimatică extensivă.

Influența genotipului CYP2C19 asupra evoluției clinice la pacienții tratați cu clopidogrel nu a fost evaluată în studii clinice prospective, randomizate, controlate. Cu toate acestea, au existat o serie de analize retrospective pentru a evalua acest efect la pacienții tratați cu clopidogrel pentru care există rezultate ale genotipării: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) și ACTIVE-A (n=601), precum și o serie de studii de cohortă publicate.

În studiul clinic TRITON-TIMI 38 și 3 studii de cohortă (Collet, Sibbing, Giusti), grupul combinat de pacienți cu status fie de metabolizator cu activitate enzimatică intermediară, fie de metabolizator cu activitate enzimatică lentă a avut o rată mai mare a evenimentelor cardiovasculare (deces, infarct miocardic și accident vascular cerebral) sau a trombozei de stent comparativ cu metabolizatorii cu activitate enzimatică extensivă.

În studiul clinic CHARISMA și unul dintre studiile clinice de cohortă (Simon), a fost observată o rată crescută a evenimentelor numai la metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă când s-a comparat cu metabolizatorii cu activitate enzimatică extensivă.

În studiile clinice CURE, CLARITY, ACTIVE-A și unul dintre studiile clinice de cohortă (Trenk), nu a fost observată o rată crescută a evenimentelor în funcție de statusul metabolizatorului.

Niciuna dintre aceste analize nu a avut dimensiunile adecvate pentru a identifica diferențe privind efectul la metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă.

Grupe speciale de pacienți

Farmacocinetica metabolitului activ al clopidogrelului nu este cunoscută la aceste grupe speciale de pacienți.

Insuficiență renală

După administrarea repetată a dozei de 75 mg pe zi la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei între 5 și 15 ml/min), nivelul de inhibare a agregării plachetare ADP-induse a fost mai mic (25%) decât cel observat la subiecții sănătoși, însă prelungirea timpului de sângerare a fost similară celei înregistrate la subiecții sănătoși cărora li s-a administrat o doză de 75 mg de clopidogrel pe zi. În plus, toleranța clinică a fost bună la toți pacienții.

Insuficiență hepatică

După administrarea repetată a dozei de 75 mg pe zi timp de 10 zile la pacienți cu insuficiență hepatică severă, inhibarea agregării plachetare ADP-induse a fost similară cu cea observată la subiecții sănătoși. Media prelungirii timpului de sângerare a fost, de asemenea, similară în cele două grupuri.

Rasă

Prevalența alelelor CYP2C19 care determină o metabolizare intermediară sau lentă pe calea CYP2C19 este diferită în funcție de rasă/etnie (vezi Farmacogenetică). În literatură, sunt disponibile date limitate referitoare la populația asiatică, pentru a putea evalua implicațiile clinice ale variabilității genetice a acestui CYP asupra evenimentelor considerate efect clinic.

Acidul acetilsalicilic (AAS):

Absorbție

După absorbție, AAS din compoziția Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN este hidrolizat la acid salicilic, atingând concentrația

plasmatică maximă de acid salicilic în decurs de 1 oră de la administrare, astfel încât concentrațiile plasmatice de AAS sunt, practic, nedetectabile la 1,5–3 ore după administrare.

Distribuție

AAS se leagă în proporție mică de proteinele plasmatice și volumul său aparent de distribuție este mic (10 l). Metabolitul său, acidul salicilic, se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, dar legarea sa este dependentă de concentrație (neliniară). La concentrații mici (<100 micrograme/ml), aproximativ 90% din acidul salicilic este legat de albumină. Acidul salicilic se distribuie larg în toate țesuturile și lichidele organismului, inclusiv în sistemul nervos central, lapte și țesuturi fetale.

Metabolizare și eliminare

AAS din compoziția Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN este rapid hidrolizat în plasmă la acid salicilic, cu un timp de

înjumătățire plasmatică de 0,3 până la 0,4 ore, pentru doze de AAS cuprinse între 75 și 100 mg. Acidul salicilic este conjugat, în principal, în ficat pentru a forma acid saliciluric, un glucuronid fenolic, un acil-glucuronid și alți metaboliți minori. Acidul salicilic din compoziția Clopidogrel/Acid Acetilsalicilic MSN are un timp de injumătățire plasmatică de aproximativ 2 ore. Metabolizarea salicilatului este saturabilă și clearance-ul total scade la concentrații plasmatice mari din cauza capacității limitate a ficatului de a forma atât acid saliciluric, cât și glucuronid fenolic. După utilizarea de doze toxice (10–20 g), timpul de injumătățire plasmatică poate fi crescut până la mai mult de 20 de ore. La doze mari de AAS, eliminarea acidului salicilic urmează o cinetică de ordinul zero (adică rata eliminării este constantă în relație cu concentrația plasmatică), cu un timp de injumătățire plasmatică aparent de 6 ore sau mai mult.

Eliminarea renală a substanței active nemodificată depinde de pH-ul urinar. Dacă pH-ul urinar crește peste 6,5, clearance-ul renal al salicilatului liber crește de la <5% la >80%. După doze terapeutice, aproximativ 10% se găsește în urină ca acid salicilic, 75% ca acid saliciluric, 10% ca glucuronid fenolic și 5% ca acil-glucuronide ale acidului salicilic.

Interacțiunile farmacocinetice semnificative clinic sunt puțin probabile, din cauza caracteristicilor farmacocinetice și metabolice ale ambelor componente.

5.3 Date preclinice de siguranță

Clopidogrel

În cadrul studiilor non-clinice efectuate la șobolan și babuin, efectele cel mai frecvent observate au fost modificările hepatice. Acestea au apărut la doze care au reprezentat o expunere de cel puțin 25 de ori mai mare decât cea observată la subiecții umani cărora li s-a administrat doza terapeutică de 75 mg/zi și au fost consecința efectului asupra enzimelor hepatice implicate în metabolizare. La subiecții umani cărora li s-a administrat clopidogrel în doza terapeutică nu a fost observat niciun efect asupra enzimelor hepatice implicate în metabolizare.

De asemenea, la șobolan și babuin, la doze foarte mari, a fost raportată o tolerabilitate gastrică mică pentru clopidogrel (gastrite, eroziuni gastrice și/sau vărsături).

Nu s-a observat niciun efect carcinogen după administrarea de clopidogrel, timp de 78 de săptămâni la șoarece și de 104 săptămâni la șobolan, în doze de până la 77 mg/kg și zi (reprezentând de cel puțin 25 de ori expunerea unui subiect uman căruia i se administrează doza terapeutică de 75 mg/zi).

Clopidogrelul a fost studiat într-o serie de teste de genotoxicitate in vitro și in vivo și nu a prezentat genotoxicitate.

Clopidogrelul nu a afectat fertilitatea șobolanilor masculi sau femele și nu a prezentat teratogenicitate nici la șobolan, nici la iepure. Administrat la șobolan în perioada de alăptare, clopidogrelul a determinat o ușoară întârziere în dezvoltarea puilor. Studii de farmacocinetică specifice efectuate cu clopidogrel marcat radioactiv, au arătat că molecula nemodificată sau metaboliții săi sunt excretați prin lapte. În consecință, un efect direct (toxicitate ușoară) sau un efect indirect (modificarea gustului laptelui) nu pot fi excluse.

Acid acetilsalicilic

Studiile cu doză unică au arătat că toxicitatea AAS după administrarea pe cale orală este mică. Studiile cu administrare de doze repetate au arătat că dozele de până la 200 mg/kg și zi sunt bine tolerate la șobolan; câinii par să fie mai sensibili, probabil datorită sensibilității mai mari a rasei canine la efectele ulcerogene ale AINS. Nu au fost găsite motive de îngrijorare privind genotoxicitatea și clastogenicitate în cazul AAS. Deși nu au fost efectuate studii oficiale de carcinogenitate cu AAS, s-a dovedit că acesta nu este un promotor tumoral.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere au arătat că AAS este teratogen la câteva specii de animale de laborator.

La animale, s-a demonstrat că administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine duce la pierdere crescută pre- și post-nidare și letalitate embrio-fetală. În plus, creșterea incidenței diferitelor malformații, inclusiv cardiovasculare, a fost raportată la animalele la care s-a administrat un inhibitor al sintezei de prostaglandine în timpul perioadei de organogeneză.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Manitol (E421)

Celuloză microcristalină

Macrogol 6000

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Hidroxiopropilceluloză cu substituție redusă

Amidon de porumb

Ulei de ricin hidrogenat

Oxid roșu de fer (E172)

Acid stearic

Film

Hipromeloză (E464)

Lactoză monohidrat

Dioxid de titan (E171)

Triacetină (E1518)

Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister OPA/Al/desicant PE-Al/PE în cutii din carton, conținând 14, 28, 30 și 84 comprimate filmate.
Blister OPA/Al/desicant PE-Al/PE cu doze unitare, în cutii din carton, conținând 30x1, 50x1, 90x1 și 100x1 comprimat filmat.

Este posibil să nu fie comercializate toate dimensiunile de ambalaj.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSN Labs Europe Limited,
KW20A, Corradino Park,
Paola PLA 3000,
Malta.

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15852/2025/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizari: februarie 2025.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2025