

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Clopidogrel Gemax Pharma 75 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține clopidogrel 75 mg (sub formă de hidrogen sulfat).

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 67,525 mg și ulei de ricin hidrogenat 7,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare roz (cu diametru aproximativ 8,7 mm), netede pe ambele fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prevenția secundară a evenimentelor aterotrombotice

Clopidogrelul este indicat la:

- Pacienții adulți care au suferit un infarct miocardic (în urmă cu câteva zile până la mai puțin de 35 de zile), accident vascular cerebral ischemic (în urmă cu 7 zile până la mai puțin de 6 luni) sau boală arterială periferică diagnosticată.
- Pacienții adulți cu sindrom coronarian acut:
 - Sindrom coronarian acut fără supradenivelarea segmentului ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q), care include pacienții cărora li s-a efectuat procedura de implantare de stent după o intervenție coronariană percutană în asociere cu acidul acetilsalicilic (AAS).
 - Infarct miocardic acut cu supradenivelarea segmentului ST, în asociere cu AAS, la pacienții supuși unei intervenții coronariene percutane (inclusiv pacienții supuși implantării de stent) sau pacienții tratați medical, eligibili pentru tratamentul trombolitic/fibrinolitic.

La pacienți cu accident vascular cerebral ischemic tranzitor (AIT) cu risc moderat până la crescut sau cu accident vascular cerebral ischemic (AVC ischemic) minor

Clopidogrel în asociere cu AAS este indicat la:

- Pacienți adulți cu risc moderat până la crescut de AIT (scor ABCD₂¹ ≥4) sau cu AVC ischemic minor (NIHSS² ≤3), în decurs de 24 ore fie de la evenimentul de AIT, fie de la

evenimentul de AVC ischemic.

Prevenția evenimentelor aterotrombotice și tromboembolice în fibrilația atrială

La pacienții adulți cu fibrilație atrială, care prezintă cel puțin un factor de risc pentru evenimente vasculare, cărora nu li se poate administra tratament cu antagoniști ai vitaminei K (AVK) și care prezintă risc de sângerare scăzut, clopidogrelul este indicat în asociere cu AAS pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice și tromboembolice, inclusiv accident vascular cerebral.

Pentru informații suplimentare, vă rugăm să consultați pct. 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și vârstnici

Clopidogrelul trebuie administrat în doză unică de 75 mg.

La pacienții cu sindrom coronarian acut:

- Sindrom coronarian acut fără supradenivelarea segmentului ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q): tratamentul cu clopidogrel trebuie inițiat cu o doză unică de încărcare de 300 mg sau 600 mg. La pacienții cu vârsta <75 ani, atunci când se intenționează efectuarea intervenției coronariene percutanate, poate fi avută în vedere o doză de încărcare de 600 mg (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu clopidogrel trebuie continuat cu 75 mg o dată pe zi (în asociere cu acid acetilsalicilic (AAS) 75 mg–325 mg pe zi). Deoarece dozele mai mari de AAS au fost asociate cu un risc crescut de sângerare, se recomandă ca doza de AAS să nu depășească 100 mg. Durata optimă a tratamentului nu a fost stabilită cu exactitate. Datele din studiile clinice susțin utilizarea până la 12 luni, iar beneficiul maxim a fost observat la 3 luni (vezi pct. 5.1).
- Infarct miocardic acut cu supradenivelarea segmentului ST:
 - La pacienții tratați medical, eligibili pentru tratamentul trombolitic/fibrinolic, clopidogrelul trebuie administrat în doză zilnică unică de 75 mg, inițiat cu o doză de încărcare de 300 mg în asociere cu AAS și cu sau fără trombolitice. La pacienții cu vârsta peste 75 de ani tratați medical, tratamentul cu clopidogrel trebuie inițiat fără administrarea dozei de încărcare. Tratamentul asociat trebuie început cât mai repede posibil după debutul simptomelor și continuat timp de cel puțin patru săptămâni. Beneficiul asocierii clopidogrelului cu AAS pentru mai mult de patru săptămâni nu a fost studiat în acest context (vezi pct. 5.1).
- Atunci când se intenționează efectuarea intervenției coronariene percutane (ICP):
 - Tratamentul cu clopidogrel trebuie inițiat la o doză de încărcare de 600 mg la pacienții supuși unei ICP primare și la pacienții care sunt supuși unei ICP la mai mult de 24 de ore de la administrarea tratamentului fibrinolic. La pacienții cu vârsta ≥ 75 ani doza de încărcare de 600 mg trebuie administrată cu precauție (vezi pct. 4.4).
 - Doza de încărcare de 300 mg clopidogrel trebuie administrată la pacienții supuși unei ICP în termen de 24 de ore de la administrarea tratamentului fibrinolic.

Tratamentul cu clopidogrel trebuie continuat cu o doză de 75 mg o dată pe zi, în asociere cu AAS 75 mg-100 mg pe zi. Terapia combinată trebuie începută cât mai curând posibil după debutul simptomelor și continuată până la 12 luni (vezi pct. 5.1).

¹Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, and Diabetes mellitus diagnosis – vârstă, tensiune arterială, caracteristici clinice, durată și diagnostic de diabet zaharat

²scala pentru accidentul vascular cerebral *National Institutes of Health Stroke Scale*

Pacienți adulți cu risc moderat până la crescut de AIT sau AVC ischemic minor:

La pacienții adulți cu risc moderat până la crescut de AIT (scor ABCD2 ≥ 4) sau AVC ischemic minor (NIHSS ≤ 3), trebuie administrată o doză de încărcare de 300 mg clopidogrel, urmată de o doză de 75 mg clopidogrel administrată o dată pe zi și AAS (75 mg–100 mg o dată pe zi). Tratamentul cu clopidogrel și AAS trebuie inițiat în decurs de 24 ore de la eveniment și continuat timp de 21 zile, urmat de monoterapie antiagregantă plachetară.

La pacienții cu fibrilație atrială, clopidogrelul trebuie administrat în doză zilnică unică de 75 mg. Tratamentul cu AAS (75–100 mg pe zi) trebuie inițiat și continuat în asociere cu clopidogrel (vezi pct. 5.1).

Dacă este omisă o doză:

- în mai puțin de 12 ore față de ora programată obișnuită: pacienții trebuie să ia doza imediat, iar apoi să ia următoarea doză la ora programată obișnuită.
- pentru mai mult de 12 ore: pacienții trebuie să ia următoarea doză la ora programată obișnuită și nu trebuie să dubleze doza.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q) :

- Poate fi luată în considerare o doză de încărcare de 600 mg la pacienții cu vârsta < 75 ani atunci când se intenționează efectuarea intervenției coronariene percutane (vezi pct. 4.4).

Infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST:

- Pentru pacienții tratați medical, eligibili pentru tratament trombolitic/fibrinolitic: la pacienții cu vârsta peste 75 ani, tratamentul cu clopidogrel trebuie inițiat fără o doză de încărcare.

Pentru pacienții care sunt supuși unei ICP primare și la pacienții care sunt supuși unei ICP la mai mult de 24 de ore de la administrarea tratamentului fibrinolitic:

- La pacienții cu vârsta ≥ 75 ani, doza de încărcare de 600 mg trebuie administrată cu precauție (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Clopidogrelul nu trebuie administrat copiilor din cauza îngrijorărilor cu privire la eficacitate (vezi pct. 5.1).

Insuficiență renală

Experiența terapeutică la pacienții cu insuficiență renală este limitată (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Experiența terapeutică la pacienții cu insuficiență hepatică moderată care pot avea diateză hemoragică este limitată (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Medicamentul poate fi administrat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Insuficiență hepatică severă
- Hemoragii patologice active, cum sunt ulcerul peptic sau hemoragia intracraniană.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tulburări hemoragice și hematologice

Din cauza riscului de sângerare și de reacții adverse hematologice, trebuie efectuată cu promptitudine numărarea elementelor figurate sanguine și/sau alte teste adecvate ori de câte ori apar simptome clinice care sugerează apariția sângerării în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8). Ca și în cazul altor antiagregante plachetare, clopidogrelul trebuie utilizat cu prudență la pacienții care pot prezenta risc crescut de sângerare în urma traumatismelor, intervențiilor chirurgicale sau în urma altor condiții patologice și la pacienții care primesc tratament cu AAS, heparină, inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa sau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), care includ inhibitori ai COX-2 sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inductori puternici ai CYP2C19 sau alte medicamente asociate cu riscul de sângerare, cum este pentoxifilina (a se vedea pct. 4.5). Din cauza riscului crescut de hemoragie, tripla terapie antiplachetară (clopidogrel + AAS + dîpiridamol) 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 orice semne de sângerare, inclusiv hemoragii oculte, mai ales în primele săptămâni de tratament și/sau după proceduri de cardiologie intervențională sau intervenții chirurgicale. Administrarea concomitentă de clopidogrel și anticoagulate orale nu este recomandată, deoarece poate crește intensitatea sângerărilor (vezi pct. 4.5).

Dacă unui pacient urmează să i se efectueze o intervenție chirurgicală electivă, iar efectul antiagregant plachetar este temporar nedorit, administrarea clopidogrelului trebuie întreruptă cu 7 zile înainte de intervenția chirurgicală. Pacienții trebuie să informeze medicii și stomatologii despre faptul că urmează tratament cu clopidogrel înaintea programării oricărei intervenții chirurgicale și înainte de a administra orice medicament nou. Clopidogrelul prelungeste timpul de sângerare și trebuie utilizat cu prudență la pacienții care au leziuni cu tendință de sângerare (în special, gastro-intestinale și intraoculare).

Pacienții trebuie informați că ar putea dura mai mult decât de obicei să oprească sângerarea atunci când urmează tratament cu clopidogrel (în monoterapie sau în asociere cu AAS) și că trebuie să raporteze medicului lor orice sângerare anormală (prin localizare sau durată).

Administrarea dozei de încărcare cu clopidogrel 600 mg nu este recomandată la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST și cu vârsta ≥ 75 ani, din cauza riscului crescut de sângerare la această categorie de pacienți.

Din cauza datelor clinice limitate la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani cu ICP STEMI (IM acut cu supradenivelare de segment ST după ICP) și a riscului crescut de sângerare, utilizarea dozei de încărcare de 600 mg clopidogrel trebuie luată în considerare numai după o evaluare individuală a riscului de sângerare al pacientului de către medic.

Purpură trombotică trombocitopenică (PTT)

Foarte rar, a fost raportată purpură trombotică trombocitopenică (PTT) în urma utilizării clopidogrelului, uneori după o expunere de scurtă durată. Aceasta se caracterizează prin trombocitopenie și anemie hemolitică microangiopatică, asociate fie cu tulburări neurologice, fie cu insuficiență renală sau febră. PTT este o afecțiune cu evoluție potențial letală, care necesită tratament prompt, inclusiv plasmafereză.

Hemofilie dobândită

Hemofilia dobândită a fost raportată în urma utilizării clopidogrelului. În cazuri izolate, confirmate, de prelungire a timpului de tromboplastină parțial activată (TTPa), cu sau fără sângerare, trebuie luată în considerare hemofilia dobândită. Pacienții cu diagnostic confirmat de hemofilie dobândită trebuie luați în evidență și tratați de către specialiști, iar administrarea clopidogrelului trebuie întreruptă.

Accident vascular cerebral ischemic recent

- Inițierea tratamentului

- La pacienții cu AVC ischemic minor sau AIT cu risc moderat până la crescut acute, dubla terapie antiagregantă plachetară (clopidogrel și AAS) trebuie inițiată în cel mult 24 de ore de la debutul evenimentului.
- Nu sunt disponibile date cu privire la beneficiul-riscul terapiei antiagregante plachetare duble de scurtă durată la pacienții cu AVC ischemic minor sau AIT cu risc moderat până la crescut acute, cu antecedente de hemoragie intracraniană (netraumatică).
- La pacienții cu AVC ischemic alt grad decât minor, monoterapia cu clopidogrel trebuie inițiată numai după primele 7 zile de la eveniment.
- *Pacienți cu AVC ischemic alt grad decât minor (NIHSS >4)*
Având în vedere absența datelor, nu se recomandă administrarea terapiei antiagregante plachetare duble (vezi pct. 4.1).
- *AVC ischemic minor sau AIT cu risc moderat până la crescut recente la pacienții pentru care este indicată sau planificată intervenția*
Nu sunt disponibile date care să susțină utilizarea dublei terapii antiagregante plachetare la pacienții pentru care este indicat tratamentul prin endarterectomie carotidiană sau trombectomie intravasculară sau la pacienții pentru care este planificată tromboliza sau terapia anticoagulantă. În aceste situații, nu se recomandă terapia antiagregantă plachetară dublă.

Citocromul P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenetică: La pacienții care sunt metabolizatori lenți ai CYP2C19, la dozele recomandate de clopidogrel se formează o cantitate mai mică de metabolit activ al clopidogrelului, iar clopidogrelul are un efect mai redus asupra funcției plachetare. Sunt disponibile teste pentru a identifica genotipul CYP2C19 al pacientului.

Deoarece clopidogrelul este metabolizat parțial la metabolitul său activ de către CYP2C19, este de așteptat ca utilizarea medicamentelor care inhibă activitatea acestei enzime să ducă la scăderea concentrațiilor metabolitului activ al clopidogrelului. Relevanța clinică a acestei interacțiuni este incertă. Ca măsură de precauție, trebuie evitată utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP2C19 (vezi pct. 4.5 pentru o listă a inhibitorilor CYP2C19, vezi, de asemenea, pct. 5.2).

Este de așteptat ca utilizarea medicamentelor care induc activitatea CYP2C19 să determine creșterea concentrației metabolitului activ al clopidogrelului și pot amplifica riscul de sângerare. Ca măsură de precauție, trebuie evitată utilizarea concomitentă a inductorilor 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 în ceea ce privește antecedentele de hipersensibilitate la tienopiridine (cum sunt clopidogrelul, ticlopidina, prasugrelul), deoarece au fost raportate reacții încrucișate între tienopiridine (vezi pct. 4.8). Tienopiridinele pot cauza reacții alergice ușoare până la severe, cum sunt erupțiile cutanate tranzitorii, angioedemul sau reacții încrucișate hematologice, cum sunt trombocitopenia și neutropenia. Pacienții care au avut în trecut reacții alergice și/sau reacții hematologice la o tienopiridină pot avea risc crescut de a dezvolta aceleași reacții sau alte reacții la alte tienopiridine. Se recomandă monitorizarea semnelor de hipersensibilitate la pacienții cu alergie cunoscută la tienopiridine.

Insuficiență renală

Experiența terapeutică cu clopidogrel este limitată la pacienții cu insuficiență renală. Prin urmare, clopidogrelul trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Experiența este limitată la pacienții cu afecțiuni hepatice moderate care pot prezenta diateză hemoragică. Prin urmare, clopidogrelul trebuie utilizat cu prudență la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2).

Excipienți

Clopidogrel Gemax Pharma conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Clopidogrel Gemax Pharma conține 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 efectului aditiv potențial. Administrarea concomitentă de medicamente asociate cu risc de sângerare trebuie efectuată cu prudență (vezi pct. 4.4).

Anticoagulante orale:

Nu se recomandă administrarea concomitentă de clopidogrel și anticoagulante orale deoarece poate crește intensitatea sângerărilor (vezi pct. 4.4). Cu toate că administrarea unei doze de clopidogrel de 75 mg/zi nu a modificat farmacocinetica S-warfarinei sau International Normalised Ratio (INR) la pacienții tratați pe termen lung cu warfarină, administrarea concomitentă de clopidogrel cu warfarină crește riscul de sângerare din cauza efectelor independente asupra hemostazei.

Inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa

Clopidogrelul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cărora li se administrează concomitent inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa (vezi pct. 4.4).

Acid acetilsalicilic (AAS)

AAS nu a modificat inhibirea mediată de clopidogrel a agregării plachetare induse de ADP, dar clopidogrelul a potențat efectul AAS asupra agregării plachetare induse de colagen. Cu toate acestea, administrarea concomitentă a 500 mg de AAS, de două ori pe zi, timp de o zi, nu a crescut semnificativ prelungirea timpului de sângerare indusă de administrarea de clopidogrel. Este posibilă o interacțiune farmacodinamică între clopidogrel și acidul acetilsalicilic, ceea ce poate duce la un risc crescut de sângerare. Prin urmare, administrarea concomitentă trebuie efectuată cu prudență (vezi pct. 4.4). Cu toate acestea, clopidogrelul și AAS au fost administrate în asocieri pe o durată de până la un an (vezi pct. 5.1).

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 de heparină nu a avut niciun efect asupra inhibării agregării plachetare indusă de clopidogrel. Este posibilă o interacțiune farmacodinamică între clopidogrel și heparină, ceea ce duce la un risc crescut de sângerare. Prin urmare, administrarea concomitentă trebuie efectuată cu prudență (vezi pct. 4.4).

Trombolitice

Siguranța administrării concomitente de clopidogrel, medicamente trombolitice fibrin-specifice sau fibrin 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).

Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)

Într-un studiu clinic efectuat la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă de clopidogrel și naproxen a crescut pierderile de sânge gastro-intestinale oculte. Cu toate acestea, în absența unor studii privind interacțiunile cu alte AINS, în prezent este neclar dacă riscul hemoragiilor gastrointestinale

este crescut pentru toate AINS. Prin urmare, administrarea concomitentă de clopidogrel și AINS, inclusiv inhibitori ai COX-2, trebuie efectuată cu prudență (vezi pct. 4.4).

ISRS

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

Alte asocieri medicamentoase:

Inductori ai CYP2C19

Deoarece clopidogrelul este metabolizat parțial prin intermediul CYP2C19 la metabolitul său activ, este de așteptat ca utilizarea medicamentelor care induc activitatea acestei enzime să determine creșterea concentrației 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 plachetare, care poate amplifica în special riscul de sângerare. Ca măsură de precauție, trebuie evitată utilizarea concomitentă de inductori puternici ai CYP2C19 (vezi pct. 4.4).

Inhibitori ai CYP2C19

Deoarece clopidogrelul este metabolizat parțial de către CYP2C19 la metabolitul său activ, este de așteptat ca utilizarea medicamentelor care inhibă activitatea acestei enzime să determine reducerea concentrației metabolitului activ al clopidogrelului. Relevanța clinică a acestei interacțiuni este incertă. Ca măsură de precauție, trebuie evitată 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, omeprazol și esomeprazol, fluvoxamină, fluoxetină, moclobemid, voriconazol, fluconazol, ticlopidină, carbamazepină și efavirenz.

Inhibitori ai pompei de protoni (IPP)

Administrarea unei doze de 80 mg de omeprazol o dată pe zi, fie concomitent cu clopidogrel, fie cu un interval de 12 ore între administrările celor două medicamente, a scăzut expunerea la metabolitul activ cu 45% (doza de încărcare) și cu 40% (doza de întreținere). Scăderea a fost asociată cu o reducere a inhibării agregării plachetare de 39% (doza de încărcare) și de 21% (doza de întreținere). Este de așteptat ca esomeprazolul să aibă o interacțiune similară cu clopidogrelul.

Din ambele tipuri de studii, clinice și observaționale, au fost raportate date inconsecvente privind implicațiile clinice ale acestei interacțiuni farmacocinetice (FC)/farmacodinamice (FD) în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare majore. Ca măsură de precauție, trebuie evitată utilizarea concomitentă de omeprazol sau esomeprazol (vezi pct. 4.4).

În cazul administrării concomitente de pantoprazol sau lansoprazol au fost observate reduceri mai puțin pronunțate ale expunerii la metabolit.

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

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

Terapie antiretrovirală (ART) potențată

Pacienții cu HIV tratați cu terapii antiretrovirale (ART) potențate prezintă risc crescut de apariție a evenimentelor vasculare.

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

Alte medicamente

Au fost efectuate o serie de alte studii clinice pentru a investiga potențialul de interacțiuni farmacodinamice și farmacocinetice 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 de fenobarbital sau estrogen.

Administrarea concomitentă de clopidogrel nu a modificat farmacocinetica digoxinei sau a teofilinei. Antiacidele nu au modificat gradul de absorbție a clopidogrelului.

Datele din studiul CAPRIE arată că administrarea concomitentă a clopidogrelului cu fenitoina și tolbutamida, care sunt metabolizate de CYP2C9, poate fi efectuată în condiții de siguranță.

Medicamentele care sunt substraturi ale CYP2C8: s-a demonstrat faptul că clopidogrelul crește expunerea la repaglinidă la voluntarii sănătoși. Studiile *in vitro* au arătat creșterea expunerii la repaglinidă din cauza inhibării CYP2C8 de către metabolitul glucuronid al clopidogrelului. Din cauza riscului de creștere a concentrațiilor plasmatice, administrarea concomitentă de clopidogrel și medicamente eliminate în principal prin metabolizare CYP2C8 (de exemplu, repaglinidă, paclitaxel) trebuie efectuată cu prudență (vezi pct. 4.4).

În afară de informațiile despre interacțiunile medicamentoase specifice descrise mai sus, nu au fost efectuate studii privind interacțiunile cu clopidogrel și unele medicamente administrate în mod curent la pacienții cu boală aterotrombotică. Cu toate acestea, pacienților incluși în studiile clinice cu clopidogrel li s-au administrat concomitent o gamă largă de medicamente, incluzând diuretice, beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocante ale canalelor de calciu, hipocolesterolemizante, vasodilatatoare coronariene, antidiabetice (inclusiv insulina), antiepileptice și inhibitori ai GPIIb/IIIa, fără evidențierea unor interacțiuni medicamentoase adverse semnificative clinic.

Ca și în cazul altor inhibitori ai P2Y₁₂ administrați pe cale orală, administrarea concomitentă a agonștilor opioizi poate întârzia și scădea absorbția clopidogrelului, probabil din cauza încetinerii golirii gastrice. Relevanța clinică este necunoscută. 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.

Rosuvastatină

S-a demonstrat faptul că clopidogrelul crește expunerea pacienților la rosuvastatină de 2 ori (ASC) și de 1,3 ori (C_{max}) după administrarea unei doze de 300 mg de clopidogrel și de 1,4 ori (ASC) după administrarea repetată a unei doze de 75 mg de clopidogrel, fără efect asupra C_{max}.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Deoarece nu sunt disponibile date clinice privind 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 dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă clopidogrelul se excretă în laptele matern. Studiile la animale au evidențiat excreția clopidogrelului în laptele matern. Ca măsură de precauție, alăptarea nu trebuie continuată în timpul tratamentului cu Clopidogrel Gemax Pharma.

Fertilitatea

Nu a fost evidențiată afectarea fertilității de către clopidogrel în studiile la animale.

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

Clopidogrelul nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța utilizării clopidogrelului a fost evaluată la peste 44.000 de pacienți care au participat la studii clinice, inclusiv peste 12.000 de pacienți tratați timp de 1 an sau mai mult. În general, în studiul CAPRIE, efectul clopidogrelului în doză de 75 mg/zi a fost comparabil cu cel al AAS în doză de 325 mg/zi, indiferent de vârstă, sex și rasă. Reacțiile adverse semnificative clinic observate în studiile CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT și ACTIVE-A sunt prezentate în continuare. În plus față de experiența din studiile clinice, au fost raportate reacții adverse spontane.

Sângerarea este cea mai frecventă reacție adversă raportată atât în studiile clinice, cât și în experiența după punerea pe piață unde a fost raportată mai ales în timpul primei luni de tratament.

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

În studiul CURE, nu s-a constatat creșterea ratei sângerărilor majore în cazul administrării de clopidogrel plus AAS în decurs de 7 zile după operația de bypass coronarian cu greșă la pacienții la care s-a întrerupt tratamentul cu mai mult de cinci zile înaintea intervenției chirurgicale. La pacienții care au rămas sub tratament în decurs de cinci zile de la operația de bypass coronarian cu greșă, rata evenimentelor a fost de 9,6% pentru grupul tratat cu clopidogrel plus AAS și de 6,3% pentru grupul tratat cu placebo plus AAS.

În studiul CLARITY a existat o creștere globală a ratei sângerărilor în grupul tratat cu clopidogrel plus AAS comparativ cu grupul tratat cu placebo plus AAS. Incidența sângerărilor majore a fost similară între grupuri. Aceasta a fost omogenă între subgrupurile de pacienți, definite prin caracteristicile inițiale și tipul de tratament, fibrinolitik sau cu heparină.

În studiul COMMIT, rata globală a sângerărilor majore non-cerebrale și cerebrale a fost scăzută și similară în ambele grupuri.

În studiul ACTIVE-A, rata sângerărilor majore a fost mai mare în grupul tratat cu clopidogrel + AAS decât în grupul tratat cu placebo + AAS (6,7% comparativ cu 4,3%). Sângerările majore au fost în cea mai mare parte de origine extracraniană în ambele grupuri (5,3% în grupul tratat cu clopidogrel + AAS; 3,5% în grupul tratat cu placebo + AAS), în principal la nivelul tractului gastro-intestinal (3,5% comparativ cu 1,8%). A existat o rată mai mare a sângerărilor intracraniane în grupul tratat cu clopidogrel + AAS, comparativ cu grupul tratat cu placebo + AAS (1,4% comparativ cu, respectiv, 0,8%). Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic între grupuri în ceea ce privește ratele de

sângerare cu potențial letal (1,1% în grupul tratat cu clopidogrel + AAS și 0,7% în grupul tratat cu placebo + AAS) și de accident vascular cerebral hemoragic (0,8% și, respectiv, 0,6%).

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

Tabelul reacțiilor adverse

Reacțiile adverse care fie au apărut în timpul studiilor clinice, fie au fost raportate spontan, sunt prezentate în tabelul de mai jos. Frecvența este definită utilizând 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 clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea 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), anemie aplastică, pancitopenie, agranulocitoză, trombocitopenie severă, hemofilie tip A dobândită, granulocitopenie, anemie	
Tulburări ale sistemului imunitar				Boala serului, reacții anafilactoide	Hipersensibilitate încrucișată între tienopiridine (cum sunt ticlopidina, prasugrel) (vezi pct 4.4), sindromul autoimun al insulinei, care poate duce la hipoglicemie severă, în special la pacienții cu subtip HLA DRA4 (mai frecvent la populația japoneză)
Tulburări psihice				Halucinații, confuzie	

Tulburări ale sistemului nervos		Hemoragie intracraniană (au fost raportate unele cazuri cu evoluție letală), cefalee, parestezii, amețeală		Tulburări ale gustului, ageuzie	
Tulburări oculare		Hemoragie oftalmică (conjunctivală, intraoculară, retiniană)			
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij		
Tulburări cardiace					Sindrom Kounis (angină vasospastică alergică /infarct miocardic alergic) în contextul unei reacții de hipersensibilitate la clopidogrel
Tulburări vasculare	Hematom			Hemoragie gravă, hemoragie la nivelul plăgii operatorii, vasculită, hipotensiune arterială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Epistaxis			Hemoragie la nivelul tractului respirator (hemoptizie, hemoragie pulmonară), bronhospasm, pneumopatie interstițială, pneumonie eozinofilică	
Tulburări gastro-intestinale	Hemoragie gastro-intestinală, diaree, durere abdominală, dispepsie	Ulcer gastric și duodenal, gastrită, vărsături, greață, constipație, flatulență	Hemoragie retroperitoneală	Hemoragie gastro-intestinală și retroperitoneală cu evoluție letală, pancreatită, colită (inclusiv colită ulcerativă sau limfocitară), stomatită	

Tulburări hepatobiliare				Insuficiență hepatică acută, hepatită, valori anormale ale testelor funcției hepatice	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Echimoze	Erupții cutanate tranzitorii, prurit, hemoragie cutanată (purpură)		Dermatită buloasă (necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens Johnson, eritem polimorf, pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA)), angioedem, sindrom de hipersensibilitate medicamentoasă, erupții medicamentoase cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), erupții cutanate eritematoase sau exfoliative, urticarie, eczemă, lichen plan	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				Hemoragii musculo-scheletice (hemartroză), artrită, artralgie, mialgie	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Hematurie		Glomerulonefrită, valori crescute ale creatininei serice	
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Ginecomastie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Sângerare la locul injectării			Febră	
Investigații diagnostice		Prelungirea timpului de sângerare, scăderea			

		numărului de neutrofile, scăderea numărului de trombocite			
--	--	---	--	--	--

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

Supradozajul cu clopidogrel poate duce la prelungirea timpului de sângerare și, subsecvent, la complicații hemoragice. Dacă se observă sângerări, trebuie luată în considerare instituirea unui tratament adecvat.

Nu a fost găsit niciun antidot pentru activitatea farmacologică a clopidogrelului. Dacă este necesară corectarea rapidă a timpului de sângerare prelungit, transfuzia de masă trombocitară poate inversa efectele clopidogrelului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antitrombotice antiagregante plachetare, exclusiv heparina, codul ATC: B01AC04

Mecanism de acțiune

Clopidogrelul este un promedicament, iar unul dintre metaboliți săi este un inhibitor al agregării plachetare. Clopidogrelul trebuie să fie metabolizat de către enzimele CYP450 pentru a produce metabolitul activ care inhibă agregarea plachetară. Metabolitul activ al clopidogrelului inhibă selectiv legarea adenzin-difosfatului (ADP) de receptorul său plachetar P2Y₁₂ și activarea ulterioară mediată de ADP a complexului glicoproteic GP IIb/IIIa, inhibând astfel agregarea plachetară. Din cauza legării ireversibile, trombocitele expuse sunt afectate pentru tot restul duratei lor de viață (aproximativ 7-10 zile) și recuperarea funcției plachetare normale are loc într-un ritm compatibil cu turnover-ul trombocitar. Agregarea plachetară indusă de alți agoniști decât ADP este, de asemenea, inhibată prin blocarea amplificării activării trombocitelor de către ADP-ul eliberat.

Deoarece metabolitul activ este format prin intermediul enzimelor CYP450, dintre care unele sunt polimorfe sau supuse inhibării de către alte medicamente, nu toți pacienții vor avea o inhibare plachetară adecvată.

Efecte farmacodinamice

Administrarea repetată a unei doze de 75 mg pe zi a produs o inhibare importantă a agregării plachetare induse de ADP, începând din prima zi de tratament; aceasta a crescut progresiv și a atins starea de echilibru între ziua 3 și ziua 7. La starea de echilibru, nivelul mediu de inhibare observat cu o doză de 75 mg pe zi a fost între 40% și 60%. Agregarea plachetară și timpul de sângerare au revenit treptat la valorile inițiale, în general în decurs de 5 zile după întreruperea tratamentului.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea clopidogrelului au fost evaluate în 7 studii dublu-orb, care au inclus peste 100.000 de pacienți: studiul CAPRIE, care a comparat clopidogrelul cu AAS și studiile CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT și ACTIVE-A, care au comparat clopidogrelul cu placebo, ambele medicamente fiind administrate în asociere cu AAS și alte tratamente standard.

Infarct miocardic (IM) recent, accident vascular cerebral recent sau arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare diagnosticată

Studiul CAPRIE a inclus 19.185 de pacienți cu aterotromboză, manifestată prin infarct miocardic recent (<35 de zile), accident vascular cerebral ischemic recent (între 7 zile și 6 luni) sau printr-o boală arterială periferică (BAP) diagnosticată. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra clopidogrel 75 mg/zi sau AAS 325 mg/zi și au fost urmăriți timp de 1 până la 3 ani. În subgrupul de pacienți cu infarct miocardic, celor mai mulți li s-a administrat AAS în primele zile care au urmat fazei acute a infarctului miocardic.

Clopidogrelul a redus semnificativ incidența apariției de evenimente ischemice noi (criteriul final de evaluare combinat care include infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral ischemic și decesul de cauză vasculară) comparativ cu AAS. În analiza intenției de tratament, au fost observate 939 evenimente în grupul de tratament cu clopidogrel și 1.020 evenimente în grupul de tratament cu AAS (reducere a riscului relativ (RRR) 8,7 %, [ÎI 95%: 0,2 - 16,4%]; p=0,045), ceea ce corespunde, pentru fiecare 1.000 pacienți tratați timp de 2 ani, unui număr suplimentar de 10 pacienți [ÎI: 0 - 20] la care este prevenit riscul de apariție a unui eveniment ischemic nou. Analiza mortalității globale, ca și criteriu de evaluare secundar, nu a demonstrat nicio diferență semnificativă între clopidogrel (5,8%) și AAS (6,0%).

Într-o analiză pe subgrupe după criteriul de înrolare (infarct miocardic, accident vascular cerebral ischemic și BAP), beneficiul s-a dovedit a fi mai mare (atingând semnificație statistică pentru p=0,003) la pacienții înrolați cu BAP (în special la cei care au avut în antecedente și un infarct miocardic) (RRR = 23,7%; ÎI: 8,9 - 36,2) și mai mic (nu diferă semnificativ față de AAS) la pacienții cu accident vascular cerebral (RRR = 7,3% ÎI: -5,7 - 18,7 [p=0,258]). La pacienții care au fost înrolați în studiu având ca singur criteriu infarctul miocardic recent, rezultatul cu clopidogrel a fost numeric inferior, dar diferența nu a fost semnificativă statistic față de cel obținut cu AAS (RRR= -4 %; ÎI: -22,5 - 11,7 [p=0,639]). În plus, o analiză pe subgrupe în funcție de vârstă a sugerat că beneficiul tratamentului cu clopidogrel la pacienții cu vârsta peste 75 de ani a fost mai mic decât cel observat la pacienții cu vârsta ≤ 75 de ani.

Întrucât studiul CAPRIE nu a fost conceput pentru a evalua eficacitatea subgrupurilor individuale, nu este clar dacă diferențele referitoare la reducerile riscului relativ în funcție de criteriul de înrolare sunt reale sau un rezultat al întâmplării.

Sindrom coronarian acut

Studiul CURE a inclus 12.562 de pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelarea segmentului 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 ale troponinelor I sau T de cel puțin două ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra clopidogrel (doză de întreținere de 300 mg, urmată de 75 mg/zi, N=6.259) sau placebo (N=6.303), ambelor grupuri administrându-li-se în asociere AAS (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 inhibitori ai receptorilor GP IIb/IIIa. Tratamentul cu heparină a fost administrat la peste 90% dintre pacienți, iar riscul relativ de sângerare între clopidogrel și placebo nu a fost influențat semnificativ de tratamentul concomitent cu heparină.

Numărul de pacienți care au prezentat unul dintre evenimentele componente ale criteriului final principal de evaluare al studiului [deces de cauză cardiovasculară (CV), infarct miocardic (IM) sau accident vascular cerebral] a fost de 582 (9,3%) în grupul tratat cu clopidogrel și de 719 (11,4%) în grupul tratat cu placebo, ceea ce corespunde unei reduceri a riscului relativ (RRR) de 20% (ÎI 95%: 10% - 28%, $p=0,00009$) pentru grupul tratat cu clopidogrel (reducerea riscului relativ de 17% la pacienții tratați în mod conservator, de 29% la pacienții care au suferit o angioplastie coronariană transluminală percutanată (PTCA), cu sau fără stent, și de 10% la cei care au suferit un by-pass coronarian cu grefă (CABG)]. Apariția de noi evenimente cardiovasculare (criteriu 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 intervalelor studiate: 0-1 lună, 1-3 luni, 3-6 luni, 6-9 luni și, respectiv, 9-12 luni. Astfel, după 3 luni de tratament, beneficiul observat în grupul tratat cu clopidogrel + AAS nu a crescut suplimentar, în timp ce riscul de hemoragie a persistat (vezi pct. 4.4).

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

Numărul pacienților care au prezentat una dintre componentele criteriului final co-principal de evaluare (deces CV, IM, accident vascular cerebral sau ischemie refractară) a fost de 1.035 (16,5%) în grupul tratat cu clopidogrel și de 1.187 (18,8%) în grupul tratat cu placebo, ceea ce corespunde unei reduceri a riscului relativ de 14% (ÎI 95%: 6% - 21%, $p=0,0005$) pentru grupul tratat cu clopidogrel. Acest beneficiu a fost realizat mai ales prin reducerea semnificativă din punct de vedere statistic a incidenței IM [287 (4,6%) în grupul tratat cu clopidogrel și 363 (5,8%) în grupul tratat cu placebo]. Nu s-a observat niciun efect asupra frecvenței respitalizărilor pentru angină pectorală instabilă.

Rezultatele obținute la grupe de pacienți cu caracteristici diferite (de exemplu, angină pectorală instabilă sau IM non-Q, niveluri de risc de la mic la mare, diabet zaharat, necesitate de revascularizare, vârstă, sex, etc.) au fost în concordanță cu rezultatele analizei primare. În mod special, în cadrul unei analize post-hoc la 2.172 de pacienți (17% din populația totală din studiul CURE) cărora li s-a efectuat procedura de implantare de stent (Stent-CURE), datele comparative între placebo și clopidogrel au arătat o RRR semnificativă de 26,2% în favoarea clopidogrelului în ceea ce privește criteriul final co-principal 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 co-principal 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 din această subcategorie sunt în concordanță cu rezultatele globale ale studiului.

Beneficiile observate cu clopidogrel au fost independente de alte tratamente cardiovasculare administrate în faza acută și pe termen lung (cum sunt: heparină/heparine cu greutate moleculară mică HGMM, inhibitori ai GP IIb/IIIa, hipolipemianți, beta-blocanți și IECA). Eficacitatea clopidogrelului a fost observată independent de doza de AAS administrată (75-325 mg o dată pe zi).

Infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST

La pacienții cu IM acut cu supradenivelarea segmentului ST (STEMI), 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 3.491 de pacienți care s-au prezentat în primele 12 ore de la debutul unui IM cu supradenivelarea segmentului ST și au fost programați pentru tratament trombolitic. Pacienților li s-a administrat clopidogrel (doză de încărcare de 300 mg, urmată de 75 mg/zi, $n=1.752$) sau placebo ($n=1.739$), ambele în asociere cu AAS (150 până la 325 mg ca doză de încărcare, urmată de 75 până la 162 mg/zi), un medicament fibrinolitic și, după caz, heparină. Pacienții au fost urmăriți timp de 30 zile. Criteriul final principal combinat de evaluare a fost apariția pe angiograma de la externare a arterei ocluzionate implicate în infarct sau în deces sau în IM recurent înainte de angiografia

coronariană. La pacienții cărora nu li s-a efectuat angiografie, criteriul final principal a fost decesul sau infarctul miocardic recurent până în ziua 8 sau până la externarea din spital. Grupul de pacienți a inclus 19,7% femei și 29,2% pacienți ≥ 65 de ani. La un total de 99,7% dintre pacienți s-au administrat fibrinolitice (fibrin-specifice: 68,7% și fibrin-nespecifice 31,1%), la 89,5% heparină, la 78,7% beta-blocante, la 54,7% inhibitori ai ECA și la 63% statine.

Cincisprezece procente (15%) dintre pacienții din grupul tratat cu clopidogrel și 21,7% din grupul tratat cu placebo au atins criteriul final principal, ceea ce reprezintă o reducere a riscului absolut de 6,7% și o reducere a riscului relativ de 36% în favoarea clopidogrelului (Î 95%: 24, 47%; $p < 0,001$), în principal legată de o reducere a gradului de ocluzie a arterelor implicate în infarct. Acest beneficiu a fost consecvent în toate subgrupurile prespecificate, inclusiv cele referitoare la vârsta și sexul pacientului, localizarea infarctului și tipul de fibrinolitic sau de heparină utilizate.

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 de 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 pre-tratament cu clopidogrel față de 6,2% cu placebo, OR: 0,54; Î 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 pre-tratament cu clopidogrel față de 12,0% cu placebo, OR: 0,59; Î 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 45.852 de pacienți care s-au prezentat în primele 24 de ore de la debutul simptomelor de IM suspectat, susținut de modificări ale ECG-ului (de exemplu, supradenivelarea segmentului ST, subdenivelarea segmentului ST sau bloc de ramură stângă). Pacienților li s-a administrat clopidogrel (75 mg/zi, $n=22.961$) sau placebo ($n=22.891$), în asocieră cu AAS (162 mg/zi), timp de 28 de zile sau până la externarea din spital. Criteriile finale co-principale au fost decesul din orice cauză și prima apariție a re-infarctizării, accidentul vascular cerebral sau decesul. Populația a inclus 27,8% femei, 58,4% pacienți ≥ 60 de ani (26% ≥ 70 de ani) și 54,5% pacienți la care s-au administrat fibrinolitice.

Clopidogrelul a redus semnificativ riscul relativ de deces din orice cauză cu 7% ($p = 0,029$) și riscul relativ al combinației re-infarct, accident vascular cerebral sau deces cu 9% ($p = 0,002$), ceea ce reprezintă o reducere a riscului absolut de 0,5% și, respectiv, 0,9%. Acest beneficiu a fost consecvent indiferent de vârstă, sex, tratament cu sau fără fibrinolitice și a fost observat încă din primele 24 de ore.

Doza de încărcare de 600 mg clopidogrel la pacienții cu sindrom coronarian acut supuși unei ICP

Studiul **CURRENT-OASIS-7** (*utilizarea dozelor optime de clopidogrel și acid acetilsalicilic pentru a reduce evenimentele recurente, A Șaptea Organizație pentru Evaluarea Strategiilor în Sindroamele Ischemice*)

Acest studiu randomizat factorial a inclus 25086 de persoane cu sindrom coronarian acut (SCA) destinate pentru ICP precoce. Pacienții au fost randomizați fie cu doză dublă (600 mg în ziua 1, apoi 150 mg în zilele 2–7, apoi 75 mg zilnic) versus doza standard (300 mg în ziua 1, apoi 75 mg zilnic) de clopidogrel și doza crescută (300–325 mg zilnic) versus AAS în doză scăzută (75–100 mg zilnic). Cei 24835 de pacienți înrolați cu SCA au fost supuși unei angiografii coronariene și 17263 au beneficiat de ICP. Dintre cei 17263 de pacienți tratați cu ICP, în comparație cu doza standard, clopidogrelul în doză dublă a redus rata criteriului final primar de evaluare (3,9% față de 4,5% RR ajustat = 0,86, Î 95%

0,74-0,99, $p=0,039$) și tromboza de stent semnificativ redusă (1,6% față de 2,3%, RR: 0,68; ÎI 95%: 0,55-0,85; $p=0,001$). Hemoragia majoră a fost mai frecventă în cazul administrării de doze duble decât în cazul administrării de clopidogrel în doză standard (1,6% față de 1,1%, RR=1,41, ÎI 95% 1,09-1,83, $p=0,009$). În acest studiu, doza de încărcare de 600 mg clopidogrel a demonstrat o eficacitate constantă la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani și la pacienții cu vârsta < 75 ani.

Studiul **ARMYDA-6 MI** (*Terapia antiplachetară pentru reducerea leziunilor miocardice în timpul angioplastiei-înfarct miocardic*)

Acest studiu randomizat, prospectiv, internațional, multicentric a evaluat pre-tratamentul cu o doză de încărcare de 600 mg comparativ cu 300 mg clopidogrel în contextul ICP urgente pentru STEMI. Pacienților li s-a administrat o doză de încărcare de 600 mg clopidogrel ($n=103$) sau o doză de încărcare de 300 mg clopidogrel ($n=98$) înainte de ICP, apoi li s-a prescris 75 mg/zi din ziua de după ICP până la 1 an. Pacienții cărora li s-a administrat o doză de încărcare de 600 mg clopidogrel au avut o dimensiune redusă semnificativ a zonei de infarct în comparație cu cei cărora li s-a administrat o doză de încărcare de 300 mg. A existat o frecvență mai scăzută a trombolizei la nivelul debitului IM < 3 după ICP la doza de încărcare de 600 mg (5,8% față de 16,3%, $p=0,031$), FEVS îmbunătățită la externare ($52,1 \pm 9,5\%$ față de $48,8 \pm 11,3\%$, $p=0,026$) și evenimentele adverse cardiovasculare majore la 30 de zile au fost mai puține (5,8% față de 15%, $p=0,049$). Nu s-a observat nicio creștere a sângerărilor sau a complicațiilor la locul de intrare (criterii finale secundare de evaluare în ziua 30).

Studiul **HORIZONS-AMI** (*Armonizarea rezultatelor referitoare la revascularizare și stenturi în infarctul miocardic acut*)

Acest studiu de analiză post-hoc a fost efectuat pentru a evalua dacă o doză de încărcare de 600 mg clopidogrel asigură o inhibare mai rapidă și mai mare a activării trombocitelor. Analiza a examinat impactul unei doze de încărcare de 600 mg comparativ cu 300 mg asupra rezultatelor clinice de 30 de zile la 3311 pacienți din studiul principal ($n=1153$; grupul cu doza de încărcare de 300 mg; $n=2158$; grupul cu doza de încărcare de 600 mg) înainte de cateterizarea cardiacă urmată de o doză de 75 mg/zi timp de ≥ 6 luni după externare. Rezultatele la 30 de zile au arătat rate neajustate semnificativ mai scăzute de deces (1,9% față de 3,1%, $p=0,03$), reinfarct (1,3% față de 2,3%, $p=0,02$) și tromboză de stent definită sau probabilă (1,7% față de 2,8%, $p=0,04$) cu doza de încărcare de 600 mg fără rate mai mari de sângerare. Prin analiza multivariabilă, o doză de încărcare de 600 mg a fost un predictor independent al ratelor mai scăzute ale evenimentelor adverse cardiace majore la 30 de zile (RR: 0,72 [ÎI 95%: 0,53-0,98], $p=0,04$). Rata hemoragiei majore (neasociată cu CABG) a fost de 6,1% în grupul cu doza de încărcare de 600 mg și de 9,4% în grupul cu doza de încărcare de 300 mg ($p=0,0005$). Rata sângerărilor minore a fost de 11,3% în grupul cu doza de încărcare de 600 mg și de 13,8% în grupul cu doza de încărcare de 300 mg ($p=0,03$).

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 pe termen lung cu clopidogrel (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-a administrat clopidogrel 75 mg/zi, iar celor din grupul de control li s-a 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%, 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 tardivă după stentare*)

Acest studiu prospectiv, în regim deschis, randomizat a fost desfășurat în Coreea pentru a evalua dacă terapia antiagregantă plachetară dublă (TAPD) de 6 luni nu este inferioară TAPD 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 TAPD timp de 6 luni (AAS 100-200 mg/zi plus clopidogrel 75 mg/zi timp de 6 luni și ulterior, AAS în monoterapie până la 12 luni) sau TAPD timp de 12 luni (AAS 100-200 mg/zi plus clopidogrel 75 mg/zi pentru 12 luni). 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 TAPD de 6 luni și 12 luni (RR: 1,14; 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 TAPD de 6 luni și 12 luni (RR: 1,15; ÎI 95%: 0,64-2,06; p=0,64). Constatarea majoră a acestui studiu a fost că TAPD la 6 luni a fost non-inferioară TAPD la 12 luni în ceea ce privește riscul de eșec al vasului țintă.

Reducerea efectului medicamentelor inhibitoare ale P2Y₁₂ în sindromul coronarian acut

Schimbarea tratamentului de la un inhibitor mai potent al receptorilor P2Y₁₂ la clopidogrel în asociere cu aspirină după faza acută a sindromului coronarian acut (SCA) a fost evaluată în două studii randomizate, sponsorizate de investigator (ISS) – TOPIC și TROPICAL-ACS – cu date despre evoluția clinică.

Beneficiul clinic oferit de inhibitorii mai potenți ai P2Y₁₂, ticagrelor și prasugrel, în studiile pivot efectuate cu acestea, este legat de o scădere semnificativă a recurenței 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 reducere mai mare în recurența ischemiei după SCA în timpul primelor zile după inițierea tratamentului. În schimb, analizele *post-hoc* au demonstrat creșteri semnificative statistice ale riscului de sângerare în cazul inhibitorilor mai potenți ai P2Y₁₂, care au apărut predominant în timpul fazei tratamentului 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 inhibării 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 aspirină și un inhibitor mai potent al P2Y₁₂ și fără evenimente adverse după o lună de tratament au fost desemnați să treacă la tratamentul cu aspirină în doză fixă plus clopidogrel (terapie antiagregantă plachetară dublă (TAPD) redusă în intensitate) sau să continue schema de tratament (TAPD nemodificată).

În total, au fost analizați 645 din 646 pacienți cu IM cu supradenivelarea segmentului ST (STEMI) sau cu IM fără supradenivelarea segmentului ST (NSTEMI) sau cu angină 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 din 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 nicio diferență în ceea ce privește criteriile finale principale 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%) 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 inhibarea plachetară în cazul tratamentului antiagregant plachetar cronic pentru sindroamele coronariene acute*)

Acest studiu deschis, randomizat, a inclus 2.610 pacienți cu SCA biomarker pozitiv, după o intervenție coronariană percutană reușită. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie prasugrel 5 sau 10 mg/zi (Zilele 0-14) ($n=1306$), fie prasugrel 5 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 AAS (<100 mg/zi). În ziua a 14-a, s-a efectuat testarea funcției plachetare (TFP). 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 plachetare crescute (HPR). Dacă HPR a fost ≥ 46 unități, pacienților li s-a crescut înapoi intensitatea tratamentului cu prasugrel 5 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 urmăriți timp de un an.

A fost întrunit criteriul final principal de evaluare (incidența combinată a decesului de cauză cardiovasculară, IM, accident vascular cerebral și o sângerare de grad ≥ 2 pe scala BARC la 12 luni), indicând non-inferioritate. Nouăzeci și cinci 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 ale criteriului final secundar de evaluare cheie care constă în creșteri ale sângerărilor de grad ≥ 2 pe scala BARC (5% în grupul cu tratament redus în intensitate față de 6% în grupul de control ($p=0,23$)). Incidența cumulată a tuturor 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 ($p=0,14$).

Terapia antiagregantă plachetară dublă (TAPD) în AVC ischemic minor sau AIT cu risc moderat până la crescut acute

TAPD cu asocierea dintre clopidogrel și AAS ca tratament pentru prevenția accidentului vascular cerebral după un AVC ischemic minor sau AIT cu risc moderat până la crescut acute a fost evaluată în două studii randomizate, sponsorizate de investigator (ISS) – CHANCE și POINT – cu date clinice privind criteriile de evaluare a siguranței și eficacității.

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

Acest studiu clinic randomizat, dublu-orb, multicentric, placebo-controlat, a inclus 5170 pacienți chinezi cu AIT acut (scor ABCD2 ≥ 4) sau accident vascular cerebral minor acut (NIHSS ≤ 3). Pacienții din ambele grupuri de tratament au fost tratați deschis cu AAS în ziua 1 (cu doza cuprinsă între 75 mg și 300 mg, conform evaluării medicului curant). Pacienții repartizați în mod randomizat în grupul de tratament cu clopidogrel-AAS au fost tratați cu o doză de încărcare de 300 mg clopidogrel în ziua 1, urmată de o doză de 75 mg clopidogrel pe zi, din ziua 2 până în ziua 90 și AAS în doză de 75 mg pe zi, din ziua 2 până în ziua 21. Pacienților repartizați în mod randomizat în grupul de tratament cu AAS li s-a administrat o variantă placebo a clopidogrelului din ziua 1 până în ziua 90 și AAS în doză de 75 mg pe zi, din ziua 2 până în ziua 90.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost apariția unui eveniment nou de accident vascular cerebral (ischemic sau hemoragic) în primele 90 zile după un AVC ischemic minor sau AIT cu risc crescut acute. Acesta a apărut la 212 pacienți (8,2%) în grupul de tratament cu clopidogrel–

AAS, comparativ cu 303 pacienți (11,7%) în grupul de tratament cu AAS (risc relativ (RR), 0,68; interval de încredere (Î) 95%, între 0,57 și 0,81; P<0,001). AVC ischemic a apărut la 204 pacienți (7,9%) în grupul de tratament cu clopidogrel-AAS, comparativ cu 295 pacienți (11,4%) în grupul de tratament cu AAS (RR, 0,67; Î 95%, între 0,56 și 0,81; P<0,001). Accidentul vascular cerebral hemoragic a apărut la 8 pacienți din fiecare dintre cele două grupuri din studiu (0,3% din fiecare grup). Hemoragia moderată sau severă a apărut la șapte pacienți (0,3%) din grupul de tratament cu clopidogrel-AAS și la opt pacienți (0,3%) din grupul de tratament cu AAS (P = 0,73). Frecvența oricărui tip de eveniment hemoragic a fost de 2,3% în grupul de tratament cu clopidogrel-AAS, comparativ cu 1,6% în grupul de tratament cu AAS (RR, 1,41; Î 95%, între 0,95 și 2,10; P = 0,09).

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

Acest studiu clinic randomizat, dublu-orb, multicentric, placebo-controlat, a inclus 4881 pacienți de la nivel internațional, cu AIT (scor ABCD2 \geq 4) sau cu accident vascular cerebral minor (NIHSS \leq 3) acute. Toți pacienții din ambele grupuri au fost tratați deschis cu AAS din ziua 1 până în ziua 90 (50–325 mg, în funcție de evaluarea medicului curant). Pacienții repartizați în mod randomizat în grupul de tratament cu clopidogrel au fost tratați cu o doză de încărcare de 600 mg clopidogrel în ziua 1, urmată de o doză de 75 mg clopidogrel pe zi, din ziua 2 până în ziua 90. Pacienților repartizați în mod randomizat în grupul cu placebo li s-a administrat clopidogrel placebo din ziua 1 până în ziua 90.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost compus din evenimentele ischemice majore (IS, IM sau deces din cauza unui eveniment vascular ischemic) în ziua 90. Acesta a apărut la 121 pacienți (5,0%) tratați cu clopidogrel plus AAS, comparativ cu 160 pacienți (6,5%) tratați numai cu AAS (RR, 0,75; Î 95%, între 0,59 și 0,95; P = 0,02). Criteriul final secundar de evaluare pentru AVC ischemic a apărut la 112 pacienți (4,6%) tratați cu clopidogrel plus AAS, comparativ cu 155 pacienți (6,3%) tratați numai cu AAS (RR, 0,72; Î 95%, între 0,56 și 0,92; P = 0,01). Criteriul final principal de evaluare a siguranței care a constat în apariția hemoragiei majore a apărut la 23 din 2432 pacienți (0,9%) tratați cu clopidogrel plus AAS și la 10 din 2449 pacienți (0,4%) tratați numai cu AAS (RR, 2,32; Î 95%, între 1,10 și 4,87; P = 0,02). Hemoragia minoră a apărut la 40 pacienți (1,6%) tratați cu clopidogrel plus AAS și la 13 pacienți (0,5%) tratați numai cu AAS (RR, 3,12; Î 95%, între 1,67 și 5,83; P < 0,001).

CHANCE și POINT – analiza evoluției în timp

Nu a existat un beneficiu în ceea ce privește eficacitatea continuării TAPD mai mult de 21 zile. Pentru a analiza influența TAPD cu administrare de scurtă durată, s-a efectuat o distribuție în timp a evenimentelor ischemice majore și a hemoragiilor majore în funcție de tratamentul atribuit.

Tabelul 1 – Distribuție în timp a evenimentelor ischemice majore și a hemoragiilor majore în funcție de tratamentul atribuit în studiile CHANCE și POINT

Criterii de evaluare din CHANCE și POINT	Număr de evenimente				
	Tratamentul atribuit	Total	Săptămâna 1	Săptămâna 2	Săptămâna 3
Evenimente ischemice majore	AAS (n=5.035)	458	330	36	21
	CLP+AAS (n=5.016)	328	217	30	14
	Diferența	130	113	6	7
Hemoragii majore	AAS (n=5.035)	18	4	2	1
	CLP+AAS (n=5.016)	30	10	4	2
	Diferența	-12	-6	-2	-1

Fibrilație atrială

Studiile ACTIVE-W și ACTIVE-A, studii clinice separate în cadrul programului ACTIVE, au inclus pacienți cu fibrilație atrială (FA) care au prezentat cel puțin un factor de risc pentru evenimente vasculare. Pe baza criteriilor de includere, medicii au înrolat pacienți în studiul ACTIVE-W dacă

aceștia erau eligibili pentru tratamentul cu antagoniști ai vitaminei K (AVK) (cum este warfarina). Studiul ACTIVE-A a inclus pacienți care nu puteau fi tratați cu AVK deoarece nu erau eligibili sau nu au dorit să li se administreze acest tratament.

Studiul ACTIVE-W a demonstrat că tratamentul anticoagulant cu antagoniști ai vitaminei K a fost mai eficace comparativ cu tratamentul cu clopidogrel și AAS.

Studiul ACTIVE-A (N=7.554) a fost multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo și a comparat administrarea de clopidogrel 75 mg/zi + AAS (N=3.772) cu administrarea de placebo + AAS (N=3.782). Doza recomandată de AAS a fost de 75 până la 100 mg/zi. Pacienții au fost tratați timp de până la cinci ani.

Pacienții randomizați în cadrul programului ACTIVE au fost cei care aveau FA diagnosticată, adică, fie FA permanentă sau cel puțin două episoade de FA intermitentă în ultimele 6 luni și care au prezentat cel puțin unul dintre următorii factori de risc: vârsta ≥ 75 ani sau vârsta cuprinsă între 55 și 74 ani, fie diabet zaharat care necesită tratament medicamentos sau IM diagnosticat anterior sau boală coronariană diagnosticată, tratați pentru hipertensiune arterială, accident vascular cerebral în antecedente, accident ischemic tranzitoriu (AIT) sau embolie sistemică fără implicare a SNC, disfuncție ventriculară stângă cu fracția de ejeție a ventriculului stâng $< 45\%$ sau arteriopatie a membrelor inferioare diagnosticată. Valoarea medie a scorului CHADS2 a fost 2 (interval 0-6).

Criteriile majore de excludere din studiu a pacienților au fost ulcerul peptic diagnosticat în ultimele 6 luni, hemoragia intracraniană în antecedente, trombocitopenia semnificativă (numărul trombocitelor $< 50 \times 10^9/l$), necesitatea de tratament cu clopidogrel sau anticoagulante orale (ACO) sau intoleranța la oricare dintre cele două substanțe.

Șaptezeci și trei la sută (73%) dintre pacienții înrolați în studiul ACTIVE-A nu au putut fi tratați cu AVK ca urmare a evaluării medicale, incapacității de a urma programul privind monitorizarea INR (international normalised ratio), predispoziției la căderi sau traumatisme craniene sau riscului specific de sângerare; în cazul a 26% dintre pacienți, decizia medicului a avut la bază refuzul pacientului de a lua AVK.

Populația de pacienți a inclus 41,8% femei. Media de vârstă a fost de 71 ani, 41,6% dintre pacienți având ≥ 75 ani. Un total de 23% dintre pacienți au fost tratați cu antiaritmice, 52,1% cu beta-blocante, 54,6% cu inhibitori ai ECA și 25,4% cu statine.

Numărul de pacienți care au atins criteriul final principal (timpul până la prima apariție a accidentului vascular cerebral, IM, emboliei sistemice fără implicarea SNC sau a decesului de cauză vasculară) a fost de 832 (22,1%) în grupul tratat cu clopidogrel + AAS și de 924 (24,4%) în grupul tratat cu placebo + AAS (reducerea riscului relativ de 11,1%; ÎI 95%: 2,4% - 19,1%; $p=0,013$), în principal, datorită unei scăderi semnificative a incidenței accidentelor vasculare cerebrale. Accidentele vasculare cerebrale au survenit la 296 (7,8%) dintre pacienții tratați cu clopidogrel + AAS și la 408 (10,8%) dintre pacienții tratați cu placebo + AAS (reducerea riscului relativ de 28,4%; ÎI 95%: 16,8 - 38,3%; $p=0,00001$).

Copii și adolescenți

Într-un studiu cu doze progresiv crescute, efectuat la 86 de nou-născuți sau copii mici cu vârsta de până la 24 luni, cu risc de apariție a trombozei (PICOLO), clopidogrelul a fost evaluat pentru doze consecutive de 0,01, 0,1 și 0,2 mg/kg la nou-născuți și copii mici și de 0,15 mg/kg numai la nou-născuți. Doza de 0,2 mg/kg a realizat o inhibare procentuală medie de 49,3% (inhibare a agregării plachetare induse de ADP 5 μM) care a fost comparabilă cu cea a adulților tratați cu clopidogrel 75 mg/zi.

Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele (CLARINET), 906 de pacienți pediatrici (nou-născuți și copii mici) cu boală cardiacă congenitală cianogenă, tratată paliativ prin șunt arterial sistemic-pulmonar au fost randomizați pentru a li se administra clopidogrel 0,2 mg/kg ($n=467$)

sau placebo (n=439) în asociere cu tratamentul de fond până la momentul celei de a doua etape a intervenției chirurgicale. Durata medie între realizarea șuntului paliativ și prima administrare a medicamentului studiat a fost de 20 de zile. Aproximativ 88% dintre pacienți au fost tratați concomitent cu AAS (doze cuprinse între 1 și 23 mg/kg/zi). Nu a existat nicio diferență semnificativă între grupuri în ceea ce privește criteriul final principal combinat care include decesul, tromboza șuntului sau intervenția la nivel cardiac, înainte de împlinirea vârstei de 120 de zile, în urma unui eveniment considerat de natură trombotică (89 [19,1%] pentru grupul tratat cu clopidogrel și 90 [20,5%] pentru grupul tratat cu placebo) (vezi pct. 4.2). Sângerarea a fost cea mai frecventă reacție adversă raportată, atât în grupul tratat cu clopidogrel, cât și în grupul tratat cu placebo; totuși, nu a existat nicio diferență semnificativă între grupuri referitoare la frecvența de apariție a sângerării. În cadrul monitorizării siguranței pe termen lung, 26 pacienți care aveau șuntul încă prezent la vârsta de un an au fost tratați cu clopidogrel până la vârsta de 18 luni. În timpul acestei monitorizări pe termen lung, nu au fost observate probleme de siguranță noi.

Studiile CLARINET și PICOLO au fost efectuate utilizând o soluție care conține clopidogrel. În cadrul unui studiu de biodisponibilitate relativă efectuat la adulți, soluția care conține clopidogrel a demonstrat o rată de absorbție ușor crescută și în grad similar a principalului metabolit circulant (inactiv) comparativ cu forma farmaceutică autorizată – comprimat.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Clopidogrelul este absorbit rapid după administrarea orală a unei doze unice și după doze repetate de 75 mg pe zi. Valorile medii ale concentrațiilor plasmatice maxime de clopidogrel nemodificat (aproximativ 2,2 – 2,5 ng/ml după o doză unică de 75 mg administrată pe cale orală) au apărut la aproximativ 45 de minute după administrare. Absorbția este de cel puțin 50%, pe baza datelor privind eliminarea urinară a metaboliților clopidogrelului.

Distribuție

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

Metabolizare

Clopidogrelul este metabolizat în proporție mare de către ficat. *In vitro* și *in vivo*, clopidogrelul este metabolizat prin două căi metabolice principale: una mediată de esteraze și care duce prin hidroliză la derivatul său carboxilic inactiv (85% din metaboliții circulanți) și una mediată de numeroasele enzime ale citocromului P450. Clopidogrelul este metabolizat mai întâi la un metabolit intermediar 2-oxo-clopidogrel. Metabolizarea ulterioară a metabolitului intermediar, 2-oxo-clopidogrel, duce la formarea metabolitului activ, un derivat tiolic al clopidogrelului. Metabolitul activ este format în principal de către CYP2C19 cu contribuția altor câteva 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.

După administrarea unei doze de încărcare unice de 300 mg de clopidogrel, C_{max} a metabolitului activ este de două ori mai mare decât cea obținută după administrarea unei doze de întreținere de 75 mg timp de patru zile. C_{max} este atinsă la aproximativ 30 până la 60 de minute după administrare.

Eliminare

La om, după administrarea pe cale orală a unei doze de clopidogrel marcat cu ^{14}C , aproximativ 50% din doză a fost eliminată în urină și aproximativ 46% în materiile fecale într-un interval de 120 de ore de la administrare. După administrarea pe cale orală a unei singure doze de 75 mg, clopidogrelul are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 6 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al principalului metabolit circulant (inactiv) a fost de 8 ore după administrare în doză unică și repetată.

Farmacogenetică

CYP2C19 este implicat atât în formarea metabolitului activ, cât și a metabolitului intermediar 2-oxo-clopidogrel. Farmacocinetica metabolitului activ al clopidogrelului și efectele antiplachetare, măsurate prin testul de agregare plachetară ex vivo, diferă în funcție de genotipul CYP2C19.

Alela CYP2C19*1 corespunde unei metabolizări complet funcționale, în timp ce alelele CYP2C19*2 și CYP2C19*3 sunt nefuncționale. Alelele CYP2C19*2 și CYP2C19*3 reprezintă majoritatea alelelor cu funcție redusă la metabolizatorii lenți de rasă caucaziană (85%) și asiatică (99%). Alte alele asociate cu metabolizare absentă sau redusă sunt mai puțin frecvente și includ CYP2C19*4, *5, *6, *7 și *8. Un pacient cu statut de metabolizator lent va poseda două alele cu funcție pierdută, așa cum s-a definit mai sus. Frecvențele publicate pentru genotipurile de metabolizatori lenți CYP2C19 sunt de aproximativ 2% pentru caucazieni, 4% pentru populația de rasă neagră și 14% pentru chinezi. Sunt disponibile teste pentru a determina genotipul CYP2C19 al unui pacient.

Un studiu clinic încrucișat realizat pe 40 de subiecți sănătoși, câte 10 din fiecare din cele patru grupuri de metabolizatori CYP2C19 (ultrarapid, extensiv, intermediar și lent), a evaluat răspunsurile farmacocinetice și antiagregante plachetare utilizând o doză de 300 mg, urmată de 75 mg/zi și o doză de 600 mg, urmată de 150 mg/zi, fiecare pentru un total de 5 zile (starea de echilibru). Nu au fost observate diferențe substanțiale între metabolizatorii ultrarapizi, extensivi și intermediari în ceea ce privește expunerea la metabolitul activ și media inhibării agregării plachetare (IAP). La metabolizatorii lenți, expunerea la metabolitul activ a scăzut cu 63-71% comparativ cu metabolizatorii extensivi. După regimul de dozare cu 300 mg/75 mg, răspunsurile antiplachetare s-au diminuat la metabolizatorii lenți 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 extensivi și de 37% (24 ore) și 60% (ziua 5) la metabolizatorii intermediari. Atunci când metabolizatorilor lenți li s-a administrat schema de tratament cu 600 mg/150 mg, expunerea la metabolitul activ a fost mai mare comparativ cu schema de tratament cu 300 mg/75 mg. În plus, IAP a fost de 32% (24 ore) și 61% (ziua 5), mai mare decât la metabolizatorii lenți cărora li s-a administrat schema de tratament cu 300 mg/75 mg și a fost similară cu celelalte grupuri de metabolizatori CYP2C19 cărora li s-a administrat schema de tratament cu 300 mg/75 mg. Nu a fost stabilită pe baza rezultatelor studiilor clinice o schemă de tratament adecvată pentru acest grup de pacienți.

În concordanță cu rezultatele de mai sus, într-o meta-analiză care a inclus 6 studii efectuate pe 335 subiecți tratați cu clopidogrel la starea de echilibru s-a arătat că expunerea la metabolitul activ a scăzut cu 28% pentru metabolizatorii intermediari și cu 72% pentru metabolizatorii lenți, în timp ce inhibarea agregării plachetare (5 μM ADP) a scăzut cu diferențe ale IPA de 5,9% și, respectiv, cu 21,4%, atunci când a fost comparată cu metabolizatorii extensivi.

Influența genotipului CYP2C19 asupra rezultatelor 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 de genotipare: 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 metabolizatori intermediari, fie de metabolizatori lenți, a avut o frecvență mai mare a evenimentelor cardiovasculare (deces, infarct miocardic și accident vascular cerebral) sau a trombozei de stent, comparativ cu metabolizatorii extensivi.

În studiul clinic CHARISMA și într-unul dintre studiile clinice de cohortă (Simon) a fost observată o frecvență crescută a evenimentelor numai la metabolizatorii lenți în comparație cu metabolizatorii extensivi.

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

Niciuna dintre aceste analize nu a avut dimensiunile adecvate pentru a identifica diferențele în răspunsul metabolizatorilor lenți.

Grupe speciale de pacienți

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

Insuficiență renală

După administrarea repetată a unei doze de 75 mg de clopidogrel pe zi la subiecți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei între 5 și 15 ml/min), nivelul de inhibare a agregării plachetare induse de ADP a fost mai mic (25%) decât cel observat la subiecții sănătoși; totuși, prelungirea timpului de sângerare a fost similară cu cea observată la subiecții sănătoși la care s-a administrat doza de 75 mg clopidogrel pe zi. În plus, toleranța clinică a fost bună la toți pacienții.

Insuficiență hepatică

După administrarea repetată a unei doze de 75 mg de clopidogrel pe zi timp de 10 zile la pacienți cu insuficiență hepatică severă, inhibarea agregării plachetare induse de ADP a fost similară cu cea observată la subiecții sănătoși. Prelungirea medie a timpului de sângerare a fost similară în cele două grupuri.

Rasă

Prevalența alelelor CYP2C19 care determină o metabolizare intermediară sau lentă CYP2C19 diferă în funcție de rasă/etnie (vezi Farmacogenetică). În literatură, sunt disponibile date limitate referitoare la populația asiatică pentru a putea evalua implicațiile clinice ale genotipării acestui CYP asupra evoluției evenimentelor clinice.

5.3 Date preclinice de siguranță

În timpul studiilor non-clinice efectuate la șobolan și babuin, efectele observate cel mai frecvent au fost modificările hepatice. Acestea au apărut la doze care reprezintă cel puțin de 25 ori expunerea 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 doză 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 au existat dovezi privind apariția efectului carcinogen după administrarea clopidogrelului timp de 78 de săptămâni la șoarece și de 104 săptămâni la șobolan în doze de până la 77 mg/kg pe zi (reprezentând cel puțin de 25 de ori expunerea observată la subiecții umani cărora li s-a administrat doza terapeutică de 75 mg/zi).

Clopidogrelul a fost studiat într-o serie de studii de genotoxicitate *in vitro* și *in vivo* și nu a prezentat activitate genotoxică.

S-a constatat faptul că clopidogrelul nu are niciun efect asupra fertilității la șobolanii masculi și femele și că nu a prezentat teratogenicitate nici la șobolan, nici la iepure. Administrat la șobolan în perioada alăptării, clopidogrelul a determinat o ușoară întârziere în dezvoltarea puilor. Studiile farmacocinetice specifice efectuate cu clopidogrel marcat radioactiv au arătat că molecula nemodificată sau metabolizii săi sunt excretați în lapte.

În consecință, un efect direct (toxicitate ușoară) sau un efect indirect (modificare a palatabilității) nu poate fi exclus.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză
Hidroxiopropilceluloză de joasă substituție
Hidroxiopropilceluloză
Celuloză microcristalină
Ulei de ricin hidrogenat
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Film:

Hidroxiopropilceluloză
Opadry II 31K34575 roz:
Lactoză monohidrat
Hipromeloză 15cP
Dioxid de titan (E171)
Triacetină
Oxid roșu de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister OPA-Al-PVC/Al

Mărimi de ambalaj: 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 și 100 comprimate filmate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gemax Pharma s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praga 1
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14593/2022/01-09

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: August 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2024