

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trombex 75 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipienți cu efect cunoscut:

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare roz, marcate cu „75” pe una dintre fețe și cu “1171” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prevenirea secundară a evenimentelor aterotrombotice

Clopidogrelul este indicat la:

- pacienți adulți cu infarct miocardic (survenit anterior cu câteva zile, dar mai recent de 35 zile), accident vascular cerebral ischemic (survenit de mai mult de 7 zile, dar mai recent de 6 luni) sau boală arterială periferică dovedită.
- pacienți adulți cu sindrom coronarian acut:
 - sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic fără undă Q), inclusiv pacienți la care s-a efectuat implantare de stent după o intervenție coronariană percutanată, în asociere cu acid acetilsalicilic (AAS).
 - infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST, în asociere cu AAS, la pacienți tratați medical, eligibili pentru terapie trombolitică.

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

Clopidogrelul este indicat în asociere cu AAS la:

- Pacienți adulți cu AIT cu risc moderat până la crescut (scor ABCD² ≥ 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.

Prevenirea accidentelor aterotrombotice și tromboembolice în fibrilația atrială

La pacienții adulți cu fibrilație atrială, care au cel puțin un factor de risc pentru accidente vasculare, care nu pot fi tratați cu un antagonist al vitaminei K (AVK) și care au risc scăzut de sângerare,

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

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

clopidogrelul este indicat în asociere cu AAS pentru prevenirea accidentelor aterotrombotice și tromboembolice, inclusiv accident vascular cerebral.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și vârstnici

Clopidogrelul trebuie administrat în doză de 75 mg pe zi, în priză unică.

La pacienții cu sindrom coronarian acut:

- Sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic fără undă Q): tratamentul cu clopidogrel trebuie inițiat cu o doză de încărcare unică, de 300 mg sau 600 mg. La pacienții cu vârsta sub 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 o doză de 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 sa până la 12 luni, iar beneficiul maxim a fost observat la 3 luni (vezi pct. 5.1).
- Infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST: clopidogrelul trebuie administrat în doză unică de 75 mg pe zi, pentru început sub formă de 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 doza de încărcare. Tratamentul asociat trebuie început cât mai curând posibil după debutul simptomelor și continuat timp de cel puțin patru săptămâni. Beneficiul asocierii clopidogrelului cu AAS mai mult de patru săptămâni nu a fost studiat în acest context (vezi pct. 5.1).

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

La pacienții adulți cu AIT cu risc moderat până la crescut (scor ABCD2 ≥ 4) sau cu 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 început și continuat în asociere cu administrarea de clopidogrel (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

Clopidogrelul nu trebuie utilizat la copii și adolescenți, din motive legate de probleme referitoare la eficacitate (vezi pct. 5.1).

Insuficiență renală

Experiența terapeutică la pacienți 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. 2 sau la pct. 6.1.
- Insuficiență hepatică severă.
- Sângerări patologice active, cum este ulcerul gastro-duodenal sau hemoragia intracraniană.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sângerări și tulburări hematologice

Din cauza riscului de sângerare și de reacții adverse hematologice, trebuie determinat numărul elementelor figurate sanguine și/sau trebuie efectuate alte teste adecvate, ori de câte ori apar semne clinice care sugerează apariția sângerării în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8). Similar celorlalte antiagregante plachetare, clopidogrelul trebuie utilizat cu prudență la pacienții care pot prezenta un risc crescut de sângerare în caz de traumatism, intervenții chirurgicale sau în cadrul altor afecțiuni precum și la pacienții tratați cu AAS, heparină, inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa sau antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), incluzând inhibitori ai COX-2 sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), sau inhibitori puternici CYP2C19 sau alte medicamente asociate cu risc de sângerare cum este pentoxifilina (vezi pct. 4.5). Pacienții trebuie monitorizați atent pentru decelarea oricărui semn de sângerare, inclusiv hemoragii oculte, în special în primele săptămâni de tratament și/sau după proceduri invazive cardiologice sau intervenții chirurgicale. Administrarea concomitentă de clopidogrel cu anticoagulante orale nu este recomandată, deoarece această asociere poate crește intensitatea sângerărilor (vezi pct. 4.5).

Dacă pacientul este programat pentru efectuarea unei intervenții chirurgicale, iar efectul antiagregant plachetar este temporar nedorit, tratamentul cu clopidogrel trebuie întrerupt cu 7 zile înainte de intervenție. Pacienții trebuie să informeze medicul sau stomatologul că urmează tratament cu clopidogrel, înaintea programării oricărei intervenții chirurgicale și înainte de a utiliza orice medicament nou. Clopidogrelul prelungește timpul de sângerare și trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu leziuni cu risc de sângerare (în special gastro-intestinale și intraoculare).

Pacienții trebuie informați că tratamentul cu clopidogrel (în monoterapie sau în asociere cu AAS), poate să prelungească timpul de sângerare și că trebuie să se adreseze medicului în cazul oricărei sângerări anormale (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 unui risc crescut de sângerare la această grupă de pacienți.

Purpură trombotică trombocitopenică (PTT)

Foarte rar, au fost raportate 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, asociată cu tulburări neurologice, afectare a funcției renale sau febră. PTT este o afecțiune cu evoluție potențial letală, care impune un tratament prompt, inclusiv plasmafereză.

Hemofilie dobândită

Ca urmare a tratamentului cu clopidogrel, s-au raportat cazuri de hemofilie dobândită. Diagnosticul de hemofilie dobândită trebuie luat în considerare în cazurile confirmate de prelungire izolată a Timpului Parțial de Tromboplastină activată (aPTT), asociate sau nu cu sângerare. Pacienții cu diagnostic confirmat de hemofilie dobândită trebuie evaluați și tratați de medicii specialiști, iar administrarea de clopidogrel trebuie întreruptă.

Accident vascular cerebral ischemic recent

Inițierea tratamentului

- La pacienții cu AVC ischemic minor sau cu AIT cu risc moderat până la crescut acute, dubla terapie antiagregantă plachetară (clopidogrel și AAS) trebuie inițiată nu mai târziu de 24 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 cu 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.

Izoenzima 2C19 a citocromului P450 (CYP2C19)

Farmacogenetică: la pacienții care sunt metabolizatori lenți 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 la metabolitul său activ, se anticipează că utilizarea medicamentelor care inhibă activitatea acestei izoenzime să determine concentrații plasmatice scăzute ale metabolitului activ al clopidogrelului. Relevanța clinică a acestei interacțiuni este incertă. Ca măsură de precauție, utilizarea concomitentă a medicamentelor inhibitoare puternice sau moderate ale izoenzimei CYP2C19 (vezi pct. 4.5 pentru lista inhibitorilor CYP2C19 și pct. 5.2) trebuie evitată.

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 erupție cutanată tranzitorie, angioedem 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 avea 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.

Insuficiență renală

Sunt disponibile numai date limitate despre utilizarea clopidogrelului la pacienții cu insuficiență renală. Prin urmare, clopidogrelul trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Experiența este limitată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, care pot dezvolta diateză hemoragică. Prin urmare, clopidogrelul trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.2).

Excipienți

Trombex 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 ulei de ricin hidrogenat, care poate provoca jenă gastrică 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

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

Inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa

Clopidogrelul trebuie utilizat cu precauție la pacienții tratați concomitent cu inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa (vezi pct. 4.4).

Acid acetilsalicilic (AAS)

AAS nu a modificat efectul clopidogrelului de inhibare a agregării plachetare induse de ADP, însă clopidogrelul a potențat efectul AAS asupra agregării plachetare induse de collagen. Cu toate acestea, administrarea concomitentă a 500 mg de AAS de 2 ori pe zi, timp de o zi, nu a modificat semnificativ prelungirea timpului de sângerare determinată de administrarea de clopidogrel. Este posibilă o interacțiune farmacodinamică între clopidogrel și acidul acetilsalicilic, ceea ce poate determina creșterea riscului de sângerare. Prin urmare, administrarea concomitentă a acestor două medicamente trebuie efectuată cu prudență (vezi pct. 4.4). Cu toate acestea, clopidogrelul și AAS au fost administrate în asociere pe o perioadă de până la un an (vezi pct. 5.1).

Heparină

Într-un studiu clinic efectuat la subiecți sănătoși, administrarea clopidogrelului nu a necesitat modificarea dozei de heparină și nici nu a influențat efectul heparinei asupra coagulării. Administrarea concomitentă cu heparină nu a modificat inhibarea agregării plachetare induse de clopidogrel. Este posibilă o interacțiune farmacodinamică între clopidogrel și heparină, ceea ce poate duce la o creștere a riscului de sângerare. Prin urmare, administrarea concomitentă a acestor două medicamente trebuie efectuată cu precauție (vezi pct. 4.4).

Trombolitice

Siguranța administrării concomitente de clopidogrel, medicamente trombolitice fibrino- sau non-fibrino-specifice și heparine a fost evaluată la pacienți 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).

AINS

Un studiu clinic efectuat la voluntari sănătoși a arătat că administrarea concomitentă de clopidogrel și naproxen crește frecvența hemoragiilor gastro-intestinale oculte. Cu toate acestea, în absența unor studii privind interacțiunile cu alte AINS, până în prezent nu este clar dacă riscul hemoragiilor gastro-intestinale este crescut pentru toate AINS. Prin urmare, administrarea concomitentă de clopidogrel și AINS, inclusiv inhibitorii COX-2, trebuie efectuată cu precauție (vezi pct. 4.4).

ISRS

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

Alte tratamente concomitente

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 la metabolitul său activ, se anticipează că utilizarea medicamentelor care inhibă activitatea acestei izoenzime să determine concentrații plasmatice scăzute de metabolit activ al clopidogrelului. Relevanța clinică a acestei interacțiuni este incertă. Ca măsură de precauție, trebuie evitată utilizarea concomitentă a medicamentelor inhibitoare puternice sau moderate ale izoenzimei 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.

Inhibitorii pompei 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 cu 40% (pentru doza de întreținere). Scăderea a fost asociată cu o reducere de 39% (pentru doza de încărcare) și de 21% (pentru doza de întreținere) a inhibării agregării plachetare. Se anticipează că esomeprazolul interacționează în mod similar cu clopidogrelul.

Atât studiile observaționale cât și studiile clinice au raportat date neconcludente despre implicațiile clinice ale acestei interacțiuni de farmacocinetică/farmacodinamică în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare majore. Ca urmare, trebuie evitată 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 agregării 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 scad aciditatea gastrică, cum sunt antihistaminicele H₂ sau antiacidele, interferează cu 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 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 în asociere cu 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 teofilinei. Antiacidele nu au influențat gradul de absorbție a clopidogrelului.

Datele din studiul CAPRIE arată că administrarea concomitentă a clopidogrelului cu fenitoina și tolbutamida, care sunt metabolizate pe calea CYP2C9, prezintă siguranță.

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 plasmatice, 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).

În afara informațiilor despre interacțiunile medicamentoase specifice descrise mai sus, nu au fost efectuate studii privind interacțiunile dintre clopidogrel și alte medicamente utilizate în mod curent la pacienții cu boală aterotrombotică. Cu toate acestea, pacienților incluși în studiile clinice cu clopidogrel li s-au administrat concomitent numeroase medicamente, inclusiv diuretice, beta-blocante, IECA, blocante ale canalelor de calciu, hipocolesterolemizante, vasodilatatoare coronariene, antidiabetice (inclusiv insulină), antiepileptice și inhibitori ai GP IIb/IIIa, fără evidențierea unor interacțiuni medicamentoase semnificative clinic.

Similar altor inhibitori ai P2Y₁₂ administrați pe cale orală, administrarea concomitentă a agoniștilor 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 agoniști opioizi, trebuie luată în considerare utilizarea unui medicament antiagregant plachetar cu administrare parenterală.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Deoarece nu sunt disponibile date privind expunerea la clopidogrel în timpul sarcinii, ca măsură de precauție, se recomandă să nu se utilizeze clopidogrel în timpul sarcinii.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, parturii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă clopidogrelul se excretă în laptele uman. Studiile efectuate la animale au demonstrat excreția clopidogrelului în lapte. Ca măsură de precauție, alăptarea nu trebuie continuată în timpul tratamentului cu Trombex.

Fertilitatea

În studiile la animale, clopidogrelul nu a demonstrat că ar afecta fertilitatea.

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța clopidogrelului a fost evaluată la mai mult de 44000 de pacienți incluși în studiile clinice, dintre care peste 12000 de pacienți au fost tratați timp de 1 an sau mai mult. În general, în cadrul studiului CAPRIE, efectul clopidogrelului administrat în doză de 75 mg pe zi a fost comparabil cu utilizarea de AAS în doză de 325 mg pe 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 spontan reacții adverse.

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

În studiul CAPRIE, la pacienții tratați fie cu clopidogrel, fie cu AAS, incidența generală 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 creșterea frecvenței sângerărilor majore în cazul tratamentului cu clopidogrel + AAS în primele 7 zile după by-pass 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 acestor 5 zile dinaintea intervenției de by-pass coronarian, frecvența a fost de 9,6% pentru grupul la care s-a administrat clopidogrel + AAS și de 6,3% pentru grupul la care s-a administrat placebo + AAS.

În studiul CLARITY a existat o creștere generală a incidenței sângerărilor în grupul tratat cu clopidogrel + AAS, față de grupul la care s-a administrat placebo + AAS. Incidența sângerărilor majore a fost similară între cele două grupuri. Aceasta a fost omogenă în subgrupurile de pacienți definiți prin caracteristici inițiale și tipul de tratament fibrinolitic sau cu heparină.

În studiul COMMIT incidența generală a sângerărilor majore non-cerebrale și cerebrale a fost mică și similară în cele două grupuri.

În studiul ACTIVE-A frecvența sângerărilor majore a fost mai mare în grupul tratat cu clopidogrel + AAS, față de grupul la care s-a administrat placebo + AAS (6,7% față de 4,3%). În ambele grupuri, majoritatea sângerărilor majore au avut origine extracraniană (5,3% în grupul tratat cu clopidogrel + AAS; 3,5% în grupul la care s-a administrat placebo + AAS), în principal la nivelul tractului gastro-intestinal (3,5% față de 1,8%). A existat un exces al incidenței sângerărilor intracraniene în grupul tratat cu clopidogrel + AAS, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo + AAS (respectiv 1,4%, față de 0,8%). Nu a existat o diferență semnificativă statistic între grupuri în ceea ce privește frecvențele sângerării letale (1,1% în grupul tratat cu clopidogrel + AAS și 0,7% în grupul la care s-a administrat placebo + AAS) și incidența accidentului vascular cerebral hemoragic (0,8% și, respectiv, 0,6%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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 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.

Clasificare 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 trombocitară trombocitopenică (PTT) (vezi pct. 4.4), anemie aplastică, pancitopenie, agranulocitoză, trombocitopenie severă, hemofilie A dobândită, granulocitopenie, anemie

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare, cu frecvență necunoscută*
Tulburări cardiace				Sindromul Kounis (angină vasospastică alergică/infarct miocardic alergic) în contextul unei reacții de hipersensibilitate provocată de clopidogrel*
Tulburări ale sistemului imunitar				Boala serului, reacții anafilactoide, hipersensibilitate medicamentoasă încrucișată între tienopiridine (cum sunt ticlopidina, prasugrelul) (vezi pct 4.4)*, sindrom autoimun insulenic, care poate determina hipoglicemie severă, în special la pacienții cu subtipul HLA DRA4 (mai frecvent la populația japoneză)*
Tulburări psihice				Halucinații, confuzie
Tulburări ale sistemului nervos		Hemoragie intracraniană (au fost raportate câteva cazuri cu evoluție letală), cefalee, parestezii, amețeli		Modificări ale gustului, ageuzie
Tulburări oculare		Hemoragie oftalmică (conjunctivală, intraoculară, retiniană)		
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij	
Tulburări vasculare	Hematom			Hemoragie gravă, hemoragie a plăgii operatorii, vasculită, hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Epistaxis			Hemoragii la nivelul tractului respirator (hemoptizie, hemoragie pulmonară), bronhospasm, pneumonită interstițială, pneumonie eozinofilică

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare, cu frecvență necunoscută*
Tulburări gastro-intestinale	Hemoragie gastro-intestinală, diaree, dureri abdominale, 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, teste funcționale hepatice modificate
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Echimoze	Erupție cutanată tranzitorie, prurit, hemoragii cutanate (purpură)		Dermatită buloasă (necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens Johnson, eritem polimorf), pustuloză exantematoasă generalizată acută (PEGA) angioedem, sindrom de hipersensibilitate indus de medicament, erupție cutanată la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), erupții cutanate eritematoase sau exfoliative, urticarie, eczemă, lichen plan
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului			Ginecomastie	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				Hemoragii musculo-scheletice (hemartroză), artrită, artralгии, mialgii
Tulburări renale și ale căilor urinare		Hematurie		Glomerulonefrită, creștere a creatininemiei
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Sângerare la locul injectării			Febră
Investigații diagnostice		Prelungire a timpului de sângerare, scădere a numărului de neutrofile, scădere a numărului de trombocite		

* Informații legate de 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

Supradozajul cu clopidogrel poate determina prelungirea timpului de sângerare și complicații hemoragice consecutive. În caz de sângerare, trebuie să se aibă în vedere instituirea unui tratament adecvat. Nu există antidot al activității farmacologice a clopidogrelului. Dacă este necesară corectarea rapidă a unui timp de sângerare prelungit, transfuzia de masă trombocitară poate corecta efectele clopidogrelului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiagregante plachetare, exclusiv heparină, codul ATC: B01AC04.

Mecanism de acțiune

Clopidogrelul este un promedicament al cărui metabolit este un inhibitor al agregării plachetare. Clopidogrelul trebuie să fie metabolizat pe calea izoenzimelor citocromului P450 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 glicoproteinelor GPIIb/IIIa, inhibând astfel agregarea plachetară. Din cauza legării ireversibile, activitatea trombocitelor expuse este afectată pentru tot restul duratei lor de viață (aproximativ 7-10 zile), iar revenirea la normal a funcției trombocitare corespunde 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 izoenzimelor citocromului P450, dintre care unele prezintă polimorfism sau sunt inhibitate de către alte medicamente, nu toți pacienții vor avea un nivel adecvat al inhibării agregării plachetare.

Efecte farmacodinamice

Administrarea repetată a unei doze de 75 mg pe zi a determinat o importantă inhibare a agregării plachetare induse de ADP, începând din prima zi de tratament; această inhibare crește apoi progresiv și atinge 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 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.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea clopidogrelului au fost evaluate în 7 studii dublu orb, care au inclus peste 100000 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 substanțe fiind administrate în asociere cu AAS și alte tratamente standard.

Infarct miocardic (IM) recent, accident vascular cerebral recent sau boală arterială periferică dovedită

Studiul CAPRIE a inclus 19185 de pacienți diagnosticați cu ateroscleroză, care s-a manifestat printr-un infarct miocardic recent (< 35 zile), un accident vascular cerebral ischemic recent (între 7 zile și 6 luni) sau printr-o boală arterială periferică dovedită. Pacienții au fost repartizați în mod randomizat în cele două grupuri de tratament: clopidogrel 75 mg pe zi sau AAS 325 mg pe zi, și au fost urmăriți timp de 1 până la 3 ani. În subgrupul de pacienți înrolați pentru infarct miocardic, cei mai mulți au utilizat AAS chiar în primele zile care au urmat fazei acute a infarctului miocardic.

Clopidogrelul a redus semnificativ frecvența de apariție a unor noi evenimente ischemice (criteriul final de evaluare combinat compus din infarct miocardic, accident vascular cerebral ischemic și deces de cauză vasculară), comparativ cu AAS. În analiza după intenția de tratament, au fost observate 939 de evenimente în grupul cu tratament cu clopidogrel și 1020 de 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 permite ca la fiecare 1000 de pacienți tratați timp de 2 ani, comparativ cu AAS, clopidogrelul să determine evitarea apariției unui eveniment ischemic la un număr suplimentar de 10 pacienți; ÎI: 0 - 20. Analiza mortalității generale, ca și criteriu secundar, nu a demonstrat o 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 boală arterială periferică), beneficiul observat a fost mai mare (atingând semnificație statistică pentru p=0,003) la pacienții înrolați pentru boală arterială periferică (în special la cei care au avut în antecedente și un infarct miocardic) (RRR = 23,7%; ÎI: 8,9 - 36,2), și mai mic (nesemnificativ diferit față de AAS) la pacienții înrolați pentru accident vascular cerebral (RRR = 7,3% ; ÎI: -5,7 - 18,7; p=0,258). La pacienții 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 = -4,0%; ÎI: -22,5 - 11,7; p=0,639). În plus, o analiză pe subgrupe de vârste a sugerat faptul că beneficiul cu clopidogrel la pacienții cu vârsta peste 75 de ani ar fi mai mic decât cel observat la pacienții cu vârsta ≤ 75 de ani.

Deoarece studiul CAPRIE nu a fost conceput cu puterea statistică pentru a evalua eficacitatea în fiecare dintre subgrupuri, nu este clar dacă diferențele observate între reducerile riscului relativ în funcție de criteriul de înrolare sunt reale sau sunt rezultatul întâmplării.

Sindrom coronarian acut

Studiul CURE a inclus 12562 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 episod ischemic nou, fie creșteri ale valorilor enzimelor cardiace sau ale troponinelor I sau T, de cel puțin două ori peste limita superioară a valorilor normale. Pacienților li s-au administrat în mod randomizat clopidogrel (doza de încărcare de 300 mg, urmată de 75 mg pe zi, N=6259) sau placebo (N=6303), ambele grupuri utilizând în asociere AAS (75 - 325 mg o dată pe zi) și alte tratamente standard. Pacienții au fost tratați timp de până la 1 an. În studiul CURE, 823 de pacienți (6,6%) au fost tratați concomitent cu antagoniști ai GP IIb/IIIa. Tratamentul cu heparină a fost administrat la peste 90% dintre pacienți și 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 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 la care s-a administrat placebo, ceea ce corespunde unei reduceri a riscului relativ (RRR) de 20% (ÎI 95%: 10% - 28%, p=0,00009) în favoarea grupului tratat cu clopidogrel [(reducerea riscului relativ 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 coronarian (CABG)]. Apariția de noi evenimente cardiovasculare (criteriul final principal) 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 la care s-a administrat clopidogrel + AAS nu a crescut suplimentar, în timp ce riscul hemoragic a persistat (vezi pct. 4.4).

Utilizarea clopidogrelului în studiul 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 de evaluare (deces CV, IM, accident vascular cerebral sau ischemie refractară) a fost de 1035 (16,5%) în grupul tratat cu clopidogrel și de 1187 (18,8%) în grupul la care s-a administrat placebo, ceea ce corespunde unei reduceri a riscului relativ de 14% (ÎI 95% din 6% - 21%, p=0,0005), în favoarea grupului tratat cu clopidogrel. Acest beneficiu a fost realizat mai ales prin reducerea semnificativă statistic a incidenței infarctului miocardic [287 (4,6%) în grupul tratat cu clopidogrel, comparativ cu 363 (5,8%) în grupul la care s-a administrat 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 fără undă Q, nivel de risc de la mic la mare, diabet zaharat, necesitate de revascularizare, vârstă, sex etc) au fost concordante cu rezultatele analizei primare. 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 implantare de stent (Stent-CURE), datele au arătat că, în comparație cu placebo, clopidogrelul a demonstrat o RRR semnificativă de 26,2% în ceea ce privește criteriul final principal combinat 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 combinat de evaluare (deces de cauză CV, IM, accident vascular cerebral sau ischemie refractară). În plus, profilul de siguranță al clopidogrelului la această subpopulație de pacienți nu a ridicat nicio problemă deosebită. Prin urmare, rezultatele în acest subset sunt în acord cu rezultatele globale ale studiului.

Beneficiul observat cu clopidogrel a fost independent de alte tratamente cardiovasculare administrate în faza acută sau pe termen lung (cum sunt heparină/heparină cu greutate moleculară mică, antagoniști ai GPIIb/IIIa, medicamente hipolipemiante, beta-blocante și inhibitori ai ECA). Eficacitatea clopidogrelului a fost observată independent de doza de AAS (75 - 325 mg o dată pe zi).

La pacienții cu IM acut cu supradenivelare de segment ST, siguranța și eficacitatea clopidogrelului au fost evaluate în 2 studii dublu orb, controlate cu placebo, CLARITY 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) sau placebo (n=1739), ambele în asociere cu AAS (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 combinat de evaluare a fost apariția pe angiograma de la externare a arterei ocluzionate implicate în infarct sau deces sau IM recurent înainte de angiografia coronariană. La pacienții la care nu s-a făcut angiografie, criteriul final principal de evaluare a fost decesul sau infarctul miocardic recurent, până în ziua 8 sau până la externare. Populația de pacienți a inclus 19,7% femei și 29,2% pacienți \geq 65 de ani. În total, la 99,7% dintre pacienți s-au administrat fibrinolitice (fibrino-specifice la 68,7% și nonfibrino-specifice la 31,1%), la 89,5% s-a administrat o heparină, la 78,7% beta-blocante, la 54,7% inhibitori ai ECA și la 63% statine.

Cincisprezece procente (15,0%) dintre pacienții din grupul tratat cu clopidogrel și 21,7% dintre cei din grupul 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 (ÎI 95%: 24 - 47%; p < 0,001), reduceri legate în principal de o diminuarea gradului de ocluzie a arterei implicate în infarct. Acest beneficiu a fost similar în toate subgrupurile prespecificate, inclusiv cele referitoare la vârsta și sexul pacientului, localizarea infarctului și tipul de fibrinolitic sau de heparină utilizat.

Studiul COMMIT, cu proiect factorial 2x2, a inclus 45852 de pacienți care s-au prezentat în primele 24 de ore de la debutul simptomelor de IM suspectat, cu 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) sau placebo (n=22891), în asociere cu AAS (162 mg pe zi), timp de 28 de zile sau până la externare. Obiectivele finale principale au fost decesul de orice cauză și prima apariție a unuia dintre evenimentele componente ale criteriului principal, reinfarctare, accident vascular cerebral sau deces. Populația a inclus 27,8% femei, 58,4% pacienți cu vârsta ≥ 60 de ani (26% ≥ 70 de ani) și 54,5% de pacienți la care s-au administrat fibrinolitice.

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

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

Schimbarea tratamentului de la un inhibitor mai puternic al receptorului P2Y₁₂ la clopidogrel în asociere cu acid acetilsalicilic după faza acută din sindrom coronarian acut (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 statistice 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 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 TADP redusă în intensitate și la 318 pacienți (98,5%) din grupul cu TADP nemodificată. Perioada mediană de monitorizare 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 TADP redusă în intensitate și la 85 pacienți (26,3%) din grupul cu TADP 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 TADP redusă în intensitate (4,0%), față de 14,9% în grupul cu TADP nemodificată ($p<0,01$). Evenimentele hemoragice

definite ca având orice grad BARC au apărut la 30 pacienți (9,3%) din grupul cu TADP redusă în intensitate și la 76 pacienți (23,5%) din grupul cu TADP 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 monitorizați 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 ($p=0,14$).

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 sau crescut acute a fost evaluată în două studii randomizate, sponsorizate de investigator – 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 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 (ÎI) 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 ≥4) sau cu accident vascular cerebral minor (NIHSS ≤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	Tratamentul atribuit	Nr. de evenimente			
		Total	Săptămâna 1	Săptămâna 2	Săptămâna 3
Evenimente ischemice majore	ASA (n=5035)	458	330	36	21
	CLP+ASA(n=5016)	328	217	30	14
	Diferența	130	113	6	7
Hemoragii majore	ASA (n=5,035)	18	4	2	1
	CLP+ASA(n=5016)	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 avut cel puțin un factor de risc pentru accidente vasculare. Pe baza criteriilor de includere, medicii au înrolat pacienți în studiul ACTIVE-W dacă aceștia erau candidați pentru tratamentul cu un antagonist al 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 utilizeze acest tratament.

Studiul ACTIVE-W a demonstrat că tratamentul cu un antagonist al vitaminei K a fost mai eficient, comparativ cu utilizarea de clopidogrel și AAS.

Studiul ACTIVE-A (N=7554) a fost multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a comparat utilizarea de clopidogrel 75 mg pe zi + AAS (N=3772) cu administrarea de placebo + AAS (N=3782). Doza recomandată de AAS a fost de 75 până la 100 mg pe zi. Pacienții au fost tratați timp de până la 5 ani.

Pacienții randomizați în cadrul programului ACTIVE au fost cei care aveau FA documentată, de exemplu fie FA permanentă sau cel puțin 2 episoade de FA intermitentă în ultimele 6 luni, și care au avut cel puțin unul dintre următorii factori de risc: vârsta ≥ 75 ani sau vârsta cuprinsă între 55 și 74 ani și, fie diabet zaharat care necesită tratament medicamentos sau IM în antecedente, documentat, sau boală coronariană documentată; tratați pentru hipertensiune arterială; accident vascular cerebral în antecedente, accident ischemic tranzitor (AIT) sau embolie sistemică non-SNC; disfuncție ventriculară stângă cu fracția de ejeție a ventriculului stâng $< 45\%$; sau boală vasculară periferică dovedită.

Valoarea medie a scorului CHADS₂ a fost 2,0 (interval 0-6).

Criteriile majore de excludere pentru pacienți au fost ulcer gastro-duodenal documentat în ultimele 6 luni, hemoragie intracraniană în antecedente, trombocitopenie semnificativă (numărul trombocitelor $< 50 \times 10^9/l$), necesitatea tratamentului cu clopidogrel sau anticoagulante orale (ACO) sau intoleranță la oricare dintre cele două substanțe active.

Șaptezeci și trei de procente (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 (Raportul Internațional Normalizat), predispoziției pentru căderi sau traumatism cranian sau riscului specific de sângerare; în cazul a 26% dintre pacienți, decizia medicului a avut la bază refuzul pacientului de a utiliza 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 23,0% 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 non-SNC sau decesului de cauză vasculară) a fost de 832 (22,1%) în grupul tratat cu clopidogrel + AAS și de 924 (24,4%) în grupul la care s-a administrat placebo + AAS (reducere a riscului relativ de 11,1%; ÎI 95%: 2,4% - 19,1%; $p=0,013$), a fost în principal cauzat de scăderea semnificativă 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 la care s-a administrat placebo + AAS (reducerea riscului relativ 28,4%; ÎI 95%: 16,8% - 38,3%; $p=0,00001$).

Copii și adolescenți

Într-un studiu cu doze progresiv crescute, efectuat la 86 nou-născuți sau sugari și copii mici cu vârsta 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, sugari și copii mici și pentru doze de 0,15 mg/kg numai la nou-născuți. Doza de 0,2 mg/kg a realizat o inhibare medie procentuală a agregării plachetare de 49,3% (inhibarea agregării plachetare induse de ADP - 5 μ mol), care a fost comparabilă cu cea realizată la adulții tratați cu 75 mg clopidogrel pe zi.

Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele (CLARINET), 906 copii (nou-născuți, sugari și copii mici) cu o boală cardiacă congenitală cianogenă, tratată paliativ prin șunt arterial sistemic-pulmonar, au fost randomizați pentru a fi tratați cu clopidogrel 0,2 mg/kg ($n=467$) sau li s-a administrat placebo ($n=439$) în asociere cu tratamentul de fond, până la momentul celei de a doua etape chirurgicale. Durata medie între realizarea șuntului paliativ și prima administrare a medicamentului de 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 și zi). Nu a existat o diferență semnificativă

între grupuri privind criteriul de evaluare final principal care combină decesul, tromboza șuntului sau intervenția la nivel cardiac, înaintea vârstei de 120 de zile, după un eveniment considerat de natură trombotică (89 [19,1%] pentru grupul la care s-a administrat clopidogrel și 90 [20,5%] pentru grupul la care s-a administrat placebo) (vezi pct. 4.2). Sângerarea a fost reacția adversă cea mai frecvent raportată, atât în grupul la care s-a administrat clopidogrel, cât și în grupul la care s-a administrat placebo; totuși, nu a existat o diferență semnificativă între grupuri privind frecvența de apariție a sângerării. În cadrul urmăririi pe termen lung din punct de vedere al siguranței în acest studiu, 26 pacienți care mai aveau șuntul prezent la vârsta de un an au fost tratați cu clopidogrel până la vârsta de 18 luni. În timpul acestei urmăririi pe termen lung, nu au apărut chestiuni noi legate de preocupări privind siguranța.

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 un grad similar și o proporție ușor crescută de absorbție a principalului metabolit (inactiv) circulant, comparativ cu comprimatul autorizat.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Clopidogrelul este absorbit rapid după administrarea orală de doze unice și repetate de 75 mg pe zi. Media concentrațiilor plasmatice maxime de clopidogrel nemodificat (aproximativ 2,2 - 2,5 ng/ml după administrarea pe cale orală a unei doze unice de 75 mg) a apărut la aproximativ 45 de minute după administrare. Pe baza datelor privind eliminarea urinară a metaboliților clopidogrelului, absorbția acestuia este de cel puțin 50%.

Distribuție

La om, *in vitro*, clopidogrelul și principalul său metabolit (inactiv) circulant se leagă reversibil de proteinele plasmatice (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 nivel hepatic. *In vitro* și *in vivo*, clopidogrelul este metabolizat pe două căi metabolice principale: una mediată de către esteraze și care duce prin hidroliză la derivatul carboxilic inactiv (85% dintre metaboliții circulanți) și cealaltă mediată de enzimele citocromului P450. Clopidogrelul este mai întâi metabolizat la produsul intermediar 2-oxo-clopidogrel. Ulterior, metabolizarea metabolitului 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 utilizarea unei singure doze de încărcare de clopidogrel 300 mg, față de cea atinsă după patru zile de administrare a dozei 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 ^{14}C , aproximativ 50% din doză a fost eliminată prin urină și aproximativ 46% prin materiile fecale, în cursul a 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 a principalului metabolit (inactiv) circulant a fost de 8 ore, atât după administrarea unei doze unice, cât și după administrarea de doze repetate.

Farmacogenetică

Izoenzima CYP2C19 este implicată 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 de agregare plachetară *ex vivo*, diferă în funcție de genotipul CYP2C19.

Alela CYP2C19*1 corespunde metabolizării complete, în timp ce alelele CYP2C19*2 și CYP2C19*3 sunt nefuncționale. Alelele CYP2C19*2 și CYP2C19*3 reprezintă majoritatea alelelor cu funcție scăzută la metabolizatorii lenți pentru rasa caucaziană (85%) și pentru populația asiatică (99%). Celelalte alele asociate cu absența sau reducerea metabolizării sunt mai puțin frecvente și includ CYP2C19*4, *5, *6, *7 și *8. Un pacient cu status de metabolizator cu activitate lentă va avea două alele cu funcție pierdută, așa cum se definește mai sus. Frecvențele publicate pentru genotipurile metabolizatorilor cu activitate lentă pe calea CYP2C19 sunt de aproximativ 2% pentru rasa caucaziană, 4% pentru rasa neagră și 14% pentru populația asiatică. 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 (metabolizatori ultrarapizi, compleți, intermediari și lenți), a evaluat răspunsurile farmacocinetice și antiplachetare, utilizând o doză de încărcare de 300 mg, urmată de o doză de 75 mg pe zi și o doză de încărcare de 600 mg, urmată de o doză de 150 mg pe zi, fiecare timp de 5 zile (starea de echilibru). Nu au fost observate diferențe substanțiale între metabolizatorii ultrarapizi, compleți 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 compleți. După utilizarea schemei terapeutice cu doze de 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 μmoli ADP) comparativ cu o reducere de 39% (24 ore) și 58% (ziua 5) la metabolizatorii compleți și comparativ cu o reducere de 37% (24 ore) și 60% (ziua 5) la metabolizatorii intermediari. Atunci când metabolizatorilor lenți li s-a administrat schema terapeutică cu doze 600 mg/150 mg, expunerea la metabolitul activ a fost mai mare față de schema terapeutică cu doze 300 mg/75 mg. În plus, IAP a fost de 32% (24 ore) și de 61% (ziua 5), fiind mai mare comparativ cu metabolizatorii lenți la care s-a administrat schema terapeutică cu 300 mg/75 mg similare cu celelalte grupuri de metabolizatori ai CYP2C19 la care s-a administrat schema terapeutică cu doze 300 mg/75 mg. Nu s-a stabilit pe baza rezultatelor studiilor clinice o schema terapeutică de doze adecvată 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, după atingerea stării 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 μmoli ADP) a scăzut cu 5,9% și, respectiv, cu 21,4% atunci când a fost comparată cu metabolizatorii compleți.

Influența genotipului CYP2C19 asupra evenimentelor 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 de pacienți cu status fie de metabolizator intermediar, fie de metabolizator lent a avut o incidență mai mare a evenimentelor cardiovasculare (deces, infarct miocardic și accident vascular cerebral) sau a trombozei de stent, comparativ cu metabolizatorii compleți.

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, când s-a comparat cu metabolizatorii compleți.

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

Niciuna dintre aceste analize nu a avut dimensiunile adecvate pentru a identifica diferențe 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 unor doze repetate de 75 mg clopidogrel pe zi la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei între 5 și 15 ml/min), inhibarea agregării plachetare induse de către ADP a fost mai mică (25%) comparativ cu subiecții sănătoși, însă prelungirea timpului de sângerare a fost asemănătoare celei înregistrate la subiecții sănătoși cărora li s-a administrat 75 mg clopidogrel pe zi. În plus, tolerabilitatea clinică a fost bună la toți pacienții.

Insuficiență hepatică

După administrarea unor doze repetate de 75 mg 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, 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 literatura de specialitate sunt disponibile date limitate referitoare la populația asiatică pentru a putea evalua implicațiile clinice ale variabilității genetice a acestui CYP asupra evenimentelor adverse clinice.

5.3 Date preclinice de siguranță

În timpul studiilor non-clinice efectuate la șobolan și babuin, reacțiile adverse cel mai frecvent observate au fost modificările hepatice. Acestea au apărut la doze care au determinat o expunere de cel puțin 25 de ori mai mare decât cea obținută la om, în cazul utilizării de doze terapeutice de 75 mg pe zi, fiind o consecință a efectului asupra enzimelor hepatice metabolizante. La om, în cazul utilizării de doze terapeutice de clopidogrel, nu a fost observat niciun efect asupra enzimelor hepatice metabolizante.

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 obținută la om în cazul administrării de doze terapeutice de 75 mg pe 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 teratogenitate 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 în lapte. În consecință, un efect direct (toxicitate ușoară) sau un efect indirect (modificare a gustului laptelui) nu pot fi excluse.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Manitol (E421),
Macrogol 6000,
Celuloză microcristalină,
Ulei de ricin hidrogenat,
Hidroxipropilceluloză de joasă substituție.

Film

Hipromeloză (E464),
Lactoză,

Triacetin (E1518),
Dioxid de titan (E171),
Oxid roșu de fer (E172),
Ceară carnauba.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacon din sticlă

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Stabilitatea în uz a medicamentului în flacon: 3 luni dacă este păstrat la temperaturi sub 25°C.

Blister din PVC-PVDC/Aluminiu

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

1. Flacon din sticlă brună prevăzut cu capac cu filet din PEÎD, de culoare albă, cu desicant.
Mărimi de ambalaj: 28, 30 sau 90 comprimate filmate.
2. Blister din PVC-PVDC/Aluminiu.
Mărimi de ambalaj: 7, 14, 28, 30, 84, 90 sau 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

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

Zentiva, k.s
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy,
102 37 Praga 10, Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6478/2014/01-10

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației - Mai 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2022