

CLOPIDOGREL BOXED WARNING DELL' FDA

L'FDA (Food and Drug Administration) ha aggiunto un boxed warning alla scheda tecnica dell'anticoagulante Plavix, allertando i pazienti e i medici che il farmaco può essere meno efficace nelle persone che non possono convertire il profarmaco (Clopidogrel) nella sua forma attiva.

Si rammenta che il boxed warning è la massima avvertenza dell'FDA, che indica la possibilità di gravi eventi avversi.

Il Plavix riduce il rischio di infarto miocardico, angina instabile, e morte cardiovascolare nei pazienti con malattia cardiovascolare, agendo sulle piastrine ed impedendo la formazione di coaguli. Tuttavia, Plavix non esercita il suo effetto antiaggregante finché non è metabolizzato nella sua forma attiva mediante il sistema enzimatico CYP2C19 a livello epatico.

Le persone che presentano una ridotta funzione del citocromo 2C19 non sono in grado di convertire in modo efficiente il Clopidogrel nella sua forma attiva. Questi scarsi metabolizzatori possono non ricevere l'intero beneficio del trattamento con Plavix e possono rimanere a rischio di infarto miocardico, ictus, e morte cardiovascolare.

Nel maggio 2009, l'FDA aveva aggiunto un warning nella scheda tecnica di Plavix; ora l'FDA ha ritenuto che l'informazione fosse così importante da richiedere un boxed warning.

Si stima che il 2-14% della popolazione sia uno scarso metabolizzatore.

L'FDA raccomanda ai medici di individuare i pazienti scarsi metabolizzatori mediante analisi genotipica e /o eseguire una variazione del dosaggio di Plavix (non esistono regimi validati, anche se la stessa FDA indica dei possibili regimi alternativi) e/o sostituire il Plavix con un altro antiaggregante piastrinico.

Per quanto riguarda l'Europa, l'EMA nel maggio 2009 aveva modificato le informazioni presenti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) per tutti i medicinali contenenti clopidogrel al fine di evitare l'uso concomitante di IPP e clopidogrel se non in casi in cui il medicinale fosse assolutamente necessario.

I PPI sono medicinali utilizzati per prevenire e trattare i bruciori di stomaco e l'ulcera gastrica. Questi includono: omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo pantoprazolo e rabeprazolo. I bruciori o l'ulcera gastrica possono essere effetti indesiderati del clopidogrel pertanto i pazienti che assumono clopidogrel spesso assumono anche i PPI per prevenire o alleviare questi sintomi.

La preoccupazione della possibile interazione (con inibizione dell'attività del Clopidogrel) tra i PPI e il Clopidogrel è stata evidenziata da diversi studi pubblicati che hanno esaminato gli esiti clinici dei pazienti che hanno utilizzato il clopidogrel. Una valutazione collettiva di questi studi, aveva suggerito la possibilità di un'interazione significativa tra clopidogrel e la classe di farmaci PPI, questa interazione mostrava una minore efficacia del clopidogrel quando assunto in concomitanza con i PPI.

Una possibile spiegazione di questa interazione potrebbe essere che alcuni PPI nel corpo impediscono la conversione del clopidogrel nella sua forma biologicamente attiva, riducendo l'efficacia del clopidogrel e aumentando il rischio di attacco cardiaco o di altre condizioni che coinvolgono la coagulazione del sangue (es. stroke). Dal momento che, tra i diversi farmaci PPI vi è una differente capacità di interferire con il metabolismo del clopidogrel ed i risultati degli studi non hanno evidenziato completamente tale evidenza sull'attivazione del clopidogrel, può esserci più di una spiegazione per l'effetto di questa classe di farmaci sul clopidogrel.

L'EMA a seguito della revisione dei ulteriori studi in merito il 22.03.2010 ha pubblicato un comunicato in cui si chiarisce che non vi è una base solida per estendere tale avvertenza (l'uso concomitante di IPP e clopidogrel se non in casi in cui il medicinale fosse assolutamente necessario) a tutti i PPI. **L'avvertenza di classe per tutti i IPP è stata modificata con l'avvertenza che solo l'uso concomitante di clopidogrel omeprazolo o esomeprazolo dovrebbe essere evitata.**

Si ricorda che nel comunicato di maggio 2009, il CHMP riteneva che sarebbero state necessarie ulteriori informazioni correlate all'inibizione del metabolismo del clopidogrel da parte di altri farmaci e **sull'implicazione della variazione genetica che risulta in una piccola popolazione di individui (denominato "CYP2C19 metabolizzatore scarso) incapaci di convertire completamente il clopidogrel nella sua forma attiva, e di interazioni con altri medicinali.**

Attualmente però in merito a questa ultima considerazione solo l'FDA si è espresso come sopra riportato.

Fonte:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm>

http://www.agenziafarmaco.it/allegati/comunicato_emea_220309.pdf