

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITÀ
REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Potenziale interazione tra Inibitori di Pompa Protonica e farmaci a base di clopidogrel (Plavix®)

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore

L'uso concomitante di medicinali a base di clopidogrel e di Inibitori di Pompa Protonica (IPP) deve essere evitato a meno che non sia assolutamente necessario, in quanto Clopidogrel può essere meno efficace nei pazienti che assumono tale associazione di farmaci.

In qualità di Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio di medicinali a base di clopidogrel, Sanofi-Pharma Bristol-Myers Squibb SNC desidera informarla che il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) europeo di clopidogrel idrogenosolfato, commercializzato con il marchio Plavix®, è stato aggiornato per includere la precauzione di evitare l'uso concomitante di IPP se non assolutamente necessario.

Questo aggiornamento è dovuto a diversi recenti studi clinici pubblicati in letteratura che suggeriscono una potenziale interazione con gli IPP che può ridurre l'efficacia dei medicinali a base di clopidogrel. Un ampio programma di studi clinici è attualmente in corso da parte del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio per meglio comprendere tale potenziale interazione e fornire ulteriori raccomandazioni ai medici.

I pazienti devono continuare ad assumere Plavix® come prescritto.

Nei pazienti in terapia con Plavix® l'uso degli IPP deve essere evitato a meno che non sia assolutamente necessario. Non c'è dimostrazione che altre classi di farmaci che riducono l'acidità gastrica, quali gli antiH2 o gli antiacidi, interferiscano con l'attività antiaggregante piastrinica di clopidogrel.

Queste informazioni sono state approvate dal Comitato Europeo per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (European Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP).

Ulteriori informazioni di interesse clinico

Clopidogrel è un pro-farmaco che viene metabolizzato dal fegato, in parte dal citocromo P450 2C19 (CYP2C19), prima di divenire biologicamente attivo nel prevenire gli eventi aterotrombotici.

Gli IPP, farmaci impiegati per prevenire e trattare l'ulcera peptica ed il reflusso gastroesofageo, possono inibire l'attività del CYP2C19. Sebbene la dimostrazione dell'inibizione del CYP2C19 vari all'interno della classe degli IPP, l'interazione è presumibilmente correlata a tutti i membri della classe degli IPP.

Farmaci che inibiscono il CYP2C19 includono gli IPP (omeprazolo ed esomeprazolo) ed altri farmaci (fluvoxamina, fluoxetina, moclobemide, voriconazolo, fluconazolo, ticlopidina, ciprofloxacina, cimetidina, carbamazepina, oxycarbazepina e cloramfenicolo).

L'aggiornamento del paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego" del RCP più recente di Plavix® include ora l'avvertenza che l'uso concomitante di IPP o di altri farmaci che inibiscono il CYP2C19 deve essere evitato nei pazienti che assumono clopidogrel se non assolutamente necessario. Questo è riportato anche al paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione" del RCP di Plavix®.

Inoltre, nei paragrafi 4.2 "Posologia e modo di somministrazione", 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego", 5.1 "Proprietà farmacodinamiche" e 5.2 "Proprietà farmacocinetiche" del RCP di Plavix® è stato incluso il ruolo dei polimorfismi genetici del CYP2C19 che possono condurre ad una ridotta inibizione piastrinica.

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio Sanofi-Pharma Bristol-Myers Squibb SNC attualmente sta conducendo studi per caratterizzare il potenziale effetto degli IPP e dei fattori genetici correlati al citocromo CYP2C19 sull'attività di Plavix®.

Ulteriori informazioni sulle raccomandazioni ai medici fino a quando non saranno disponibili nuovi dati.

- I medici devono essere consapevoli di una potenziale interazione tra clopidogrel e IPP o altri farmaci che inibiscono il CYP2C19, che può condurre ad una potenziale riduzione dell'attività farmacologica di clopidogrel.
- I pazienti devono continuare ad assumere Plavix® come prescritto
- L'impiego di IPP e altri farmaci che inibiscono il CYP2C19 deve essere evitato nei pazienti che assumono medicinali a base di clopidogrel (Plavix®) a meno che non sia assolutamente necessario. Quando l'assunzione di un medicinale gastro-protettore è necessaria, deve essere tenuto in considerazione che non c'è dimostrazione che altre classi di farmaci che riducono l'acidità gastrica, quali gli antiH2 o gli antiacidi, interferiscano con l'attività antiaggregante piastrinica di clopidogrel.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle loro reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza.

Per ulteriori informazioni, la preghiamo di contattare il servizio di Medical Information al numero: 800-592388.

Alleghiamo alla presente copia del RCP completo aggiornato di Plavix® 75 mg, con le modifiche evidenziate. Le stesse modifiche sono state apportate al RCP di Plavix® 300 mg.

**Il Direttore Scientifico
Dr. Marco Scatigna**



Allegati

1. RCP di Plavix® 75 mg (Il testo evidenziato è identico per Plavix® 75 mg e 300 mg).

2. Elenco di voci bibliografiche:

- Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin. The randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(3):256-60.
- Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009;157:148.e1-5.
- Stanek EJ, Aubert RE, Flockhart DA, Kreutz RP, Yao J, Breall JA, et al. A national study of the effect of individual proton pump inhibitors on cardiovascular outcomes in patients treated with clopidogrel following coronary stenting: the clopidogrel Medco Outcomes Study. Presented at 32nd Annual Scientific Sessions. Society of Cardiovascular Angiography and Intervention, May 6-9, 2009, Las Vegas, NV, USA:abstr.O-11.
- Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmitsko PE, Austin PC, Tu JV, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009 Jan 28;180(7):713-8.