



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Clopidogrel Zentiva

Parere positivo per l'estensione nell'infarto miocardico acuto con
sopraslivellamento del tratto ST

Autore: Elisabetta Caiazzo

Revisore: Maria Antonietta Riemma

Settembre 2025

Il 24 luglio 2025, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) ha espresso parere favorevole, raccomandando l'estensione dell'impiego del medicinale Clopidogrel Zentiva alla prevenzione secondaria degli eventi aterotrombotici negli adulti colpiti da infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST sottoposti a intervento coronarico percutaneo.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Il principio attivo di Clopidogrel Zentiva è il clopidogrel (Codice ATC: B01AC04), antiaggregante piastrinico orale utilizzato per prevenire la formazione di coaguli, soprattutto nei pazienti a rischio di eventi cardiovascolari come infarto o ictus. Si tratta di un profarmaco trasformato nel fegato in forma attiva principalmente dal citocromo P450, in particolare dal CYP2C19. Una volta attivato, il clopidogrel agisce inibendo in modo irreversibile il recettore P2Y12 dell'ADP presente sulla superficie delle piastrine, che ha un ruolo fondamentale nell'attivazione e nell'aggregazione piastrinica. Bloccando questo recettore, il clopidogrel riduce il rischio di formazione di trombi, soprattutto in contesti in cui le arterie sono danneggiate, come nelle placche aterosclerotiche, o in seguito a procedure chirurgiche come l'impianto di uno stent coronarico.

Il farmaco era già approvato per l'uso nei pazienti con rischio moderato-alto di attacco ischemico transitorio o ictus ischemico minore, per la prevenzione nei pazienti con fibrillazione atriale e per la prevenzione secondaria nei pazienti con infarto del miocardio, ictus ischemico, arteriopatia periferica, angina instabile o infarto non-Q (senza innalzamento del tratto ST) o con sopraslivellamento ST in pazienti candidati alla terapia trombolitica.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

L'infarto del miocardio acuto (IMA) associato a sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), è una condizione grave in cui un'arteria coronarica si ostruisce improvvisamente, interrompendo l'afflusso di sangue al cuore e causando danni al miocardio. Questa situazione richiede un intervento tempestivo per ripristinare la circolazione, spesso attraverso un intervento coronarico percutaneo (PCI), che può prevedere l'impianto di uno stent.

Prasugrel e ticagrelor sono alternative terapeutiche somministrate per via orale, approvate dall'EMA per il trattamento dei pazienti con IMA di tipo STEMI sottoposti a PCI. Come il clopidogrel, il prasugrel è un inibitore irreversibile del recettore P2Y12 e appartiene anch'esso alla classe delle tienopiridine. Il ticagrelor, invece, blocca in modo reversibile il recettore P2Y12, e, a differenza di clopidogrel e prasugrel, non è un profarmaco e non richiede attivazione metabolica. L'EMA ha approvato, inoltre, il cangrelor, inibitore reversibile del recettore P2Y12, per la prevenzione di eventi trombotici in pazienti adulti sottoposti a PCI, quando non è stato ancora somministrato un antiaggregante orale P2Y12, e non si prevede che questo possa essere somministrato in tempo utile prima della procedura. Il cangrelor viene somministrato per via endovenosa e ha un'azione rapida e reversibile rendendolo particolarmente utile nei casi in cui è necessario ottenere un'inibizione immediata dell'aggregazione piastrinica.

La scelta tra questi farmaci dipende da diversi fattori, come il profilo di rischio del paziente, la presenza di controindicazioni e la tollerabilità. In ogni caso, l'obiettivo rimane quello di prevenire la formazione di nuovi trombi e ridurre il rischio di eventi cardiovascolari gravi, migliorando la sopravvivenza e la qualità della vita dei pazienti con IMA.

Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della nuova indicazione

Nel contesto dell'IMA di tipo STEMI l'efficacia e la sicurezza del clopidogrel sono state approfonditamente investigate attraverso diversi studi clinici. Tra questi, i più rilevanti sono CLARITY-TIMI 28, il suo sottostudio PCI-CLARITY, lo studio COMMIT/CCS-2 e gli studi STREAM e

STREAM-2. CLARITY-TIMI 28 è uno studio multicentrico e randomizzato, condotto su 3.991 pazienti con STEMI trattati inizialmente con terapia fibrinolitica. Lo studio ha dimostrato che l'aggiunta di clopidogrel alla terapia standard con acido acetilsalicilico ed eparina riduceva in modo significativo il rischio combinato di morte, reinfarto o occlusione dell'arteria responsabile dell'infarto. L'effetto era evidente già nelle prime ore dopo la somministrazione, suggerendo un beneficio precoce nel contesto della riperfusione farmacologica. Il sottostudio PCI-CLARITY ha analizzato il sottogruppo di pazienti che, dopo fibrinolisi, sono stati sottoposti a PCI. Questo studio ha confermato che il pretrattamento con clopidogrel, iniziato prima della PCI, riduceva in modo significativo l'incidenza di complicanze ischemiche maggiori, come reinfarto e morte. Lo studio COMMIT/CCS-2 ha fornito evidenze su una popolazione molto più ampia: oltre 45.000 pazienti con STEMI, trattati principalmente con terapia medica (senza PCI). Anche in questo caso, l'aggiunta del clopidogrel alla terapia con ASA ha prodotto una riduzione significativa del rischio di eventi cardiovascolari gravi, in particolare morte, reinfarto e ictus. Un dato importante è che, nonostante l'ampio numero di pazienti, non è stato osservato un aumento del rischio di sanguinamenti maggiori, confermando il profilo di sicurezza del farmaco. Lo studio STREAM, condotto su 1.892 pazienti con STEMI non candidabili a PCI primaria tempestiva, ha dimostrato invece che una strategia farmaco-invasiva basata su fibrinolisi precoce associata a clopidogrel seguita da PCI offre esiti clinici sovrapponibili all'angioplastica primaria. Più recentemente, lo studio STREAM-2, condotto su 604 pazienti anziani (≥ 60 anni), ha confermato una simile efficacia in termini di mortalità ed eventi ischemici, pur evidenziando un rischio di emorragia intracranica dell'1,5%, generalmente associato a violazioni del protocollo (ipertensione non controllata o anticoagulazione eccessiva).

Bibliografia

- [Clopidogrel Zentiva \(previously Clopidogrel Winthrop\) - opinion on variation to marketing authorisation.](#)
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, Lewis BS, Murphy SA, McCabe CH, Braunwald E; Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA*. 2005;294(10):1224-32. doi: 10.1001/jama.294.10.1224.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS; COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1607-21.
- Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, Sulimov V, Rosell Ortiz F, Ostojic M, Welsh RC, Carvalho AC, Nanas J, Arntz HR, Halvorsen S, Huber K, Grajek S, Fresco C, Bluhmki E, Regelin A, Vandenberghe K, Bogaerts K, Van de Werf F; STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013; 368(15):1379-87. Van de Werf F, Ristić AD, Averkov OV, Arias-Mendoza A, Lambert Y, Kerr Saraiva JF, Sepulveda P, Rosell-Ortiz F, French JK, Musić LB, Vandenberghe K, Bogaerts K, Westerhout CM, Pagès A, Danays T, Bainey KR, Sinnaeve P, Goldstein P, Welsh RC, Armstrong PW; STREAM-2 Investigators. STREAM-2: Half-Dose Tenecteplase or Primary Percutaneous Coronary Intervention in Older Patients With ST-

Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Randomized, Open-Label Trial. *Circulation*. 2023; 148(9):753-764