

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КЛОПИДОГРЕЛ АКОРД 75 mg филмирани таблетки
CLOPIDOGREL ACCORD 75 mg film-coated tablets

До 112762

БГ/М4/М6-885764-5-

03-02-2020

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (*clopidogrel*) (като хидроген сулфат) (*as hydrogen sulphate*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 67,6 mg лактоза и 7,5 mg хидрогенирано рициново масло.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Розова, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка, гладка от двете страни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Вторично предпазване от атеротромботични инциденти

Клопидогрел е показан при:

- Възрастни пациенти с миокарден инфаркт (от няколко дни до 35 дни), исхемичен инсулт (от 7-ия ден до 6-тия месец) или установено периферно артериално заболяване.
- Възрастни пациенти с оствър коронарен синдром:
 - Оствър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец), включително пациенти, на които е поставен стент след перкутанна коронарна интервенция, в комбинация с ацетилсалцилова киселина (ACK).
 - Оствър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента, в комбинация с ACK при медикаментозно лекувани пациенти, подходящи за тромболитична терапия.

Предотвратяване на атеротромботични и тромбоемболични събития при предсърдно мъждане

При възрастни пациенти с предсърдно мъждане, които имат поне един рисков фактор за съдови инциденти, не са подходящи за лечение с антагонисти на витамин K (VKA) и които имат нисък риск от кървене, клопидогрел е показан в комбинация с ACK за предпазване от атеротромботични и тромбоемболични събития, включително инсулт.

За допълнителна информация вижте точка 5.1.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

- Възрастни и лица в старческа възраст

Клопидогрел трябва да се прилага като единична дневна доза от 75 mg.

При пациенти с остръ коронарен синдром:

- Остръ коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (不稳定на стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец): лечението с клопидогрел трябва да започне с единична натоварваща доза от 300 mg, след което продължава със 75 mg веднъж дневно (с ацетилсалцилова киселина АСК) 75 mg-325 mg дневно). Тъй като по-високите дози на АСК се свързват с повишен риск от кървене, се препоръчва дозата на АСК да не превишава 100 mg. Оптималната продължителност на лечението не е установена. Данните от клинични проучвания са в подкрепа на употребата на клопидогрел до 12 месеца, като максимален ефект се наблюдава на 3-ия месец (вж точка 5.1).
- Остръ миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента: клопидогрел трябва да бъде приложен като еднократна дневна доза от 75 mg като се започва с 300 mg натоварваща доза в комбинация с АСК и с/без тромболитици. За пациенти на възраст над 75 години клопидогрел трябва да се започне без натоварваща доза. Комбинирано лечение трябва да се започне възможно най-рано след началото на симптомите и да бъде продължено поне за четири седмици. Ползата от комбинирането на клопидогрел с АСК за повече от четири седмици не е била проучвана при това показание (вж точка 5.1).

При пациенти с предсърдно мъждане, клопидогрел трябва да се прилага като еднократна дневна доза от 75 mg. АСК (75-100 mg дневно) трябва да се започне и продължи в комбинация с клопидогрел (вж. точка 5.1).

Ако се пропусне една доза:

- В рамките на по-малко от 12 часа след обичайното за това време: пациентите трябва да приемат дозата незабавно и после да приемат следващата доза в обичайното за това време.
 - За повече от 12 часа: пациентите трябва да приемат следващата доза в обичайното за това време и не трябва да удвояват дозата.
- Педиатрични популации
Клопидогрел не трябва да се прилага при деца поради съображения за ефикасност (вж. точка 5.1).
 - Бъбречно увреждане
Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с бъбречно нарушение (вж точка 4.4).
 - Чернодробно увреждане
Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с умерено изразено чернодробно заболяване, при които може да има хеморагична диатеза (вж точка 4.4).

Начин на приложение

За перорална употреба.

Може да се прилага със или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от поменутите вещества изброени в точка 2 или в точка 6.1.



- Тежко чернодробно увреждане.
- Активно патологично кървене като пептична язва или интракраниална хеморагия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кървене и хематологични нарушения

Поради рисък от кървене и хематологични нежелани лекарствени реакции, веднага трябва да се вземе предвид определянето на кръвната картина и/или други подходящи изследвания, в случай на поява на клинични симптоми, насочващи към кървене по време на лечението (виж точка 4.8). Подобно на други антитромботични средства, клопидогрел трябва да се прилага с внимание при пациенти, които може да са изложени на опасност от усилено кървене поради травма, хирургична интервенция или други патологични състояния и при пациенти лекувани с АСК, хепарин, глюкопротеин IIb/IIIa-инхибитори или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително Cox-2 инхибитори, или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs), или други лекарствени продукти, свързани с рисък от кървене, като пентоксифилин (вижте точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за всякакви признания на кървене, включително и окултно кървене, особено през първите седмици на лечението и/или след инвазивни кардиологични процедури или хирургия. Едновременното приложение на клопидогрел с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като може да увеличи интензивността на кървене (виж точка 4.5).

Ако пациентът подлежи на планова операция и антиагрегантният ефект е временно нежелан, клопидогрел трябва да се спре 7 дни преди хирургичната интервенция. Пациентите трябва да информират лекарите и стоматолозите, че приемат клопидогрел преди насрочване на хирургична манипулация и преди приемането на нов лекарствен продукт. Клопидогрел удължава времето на кървене и трябва да се прилага с внимание при пациенти, които имат нарушения, със склонност към кървене (специално стомашно-чревни и вътреочни).

Пациентите трябва да бъдат уведомени, че времето за спиране на кървенето е по-продължително от обичайното при лечение с клопидогрел (самостоятелно или в комбинация с АСК), а те от своя страна трябва да информират своя лекар за всяко необичайно кървене (локализация или продължителност).

Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП)

Случаи на тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) са докладвани много рядко след употреба на клопидогрел, понякога и след краткотрайно лечение. Тя се характеризира с тромбоцитопения и микроангиопатична хемолитична анемия, придружена с неврологични изменения, бъбречна дисфункция или фебрилитет. ТТП е състояние, изискващо бързо лечение, включително плазмафереза.

Придобита хемофилия

Има съобщения за придобита хемофилия след употреба на клопидогрел. В случаи на потвърдено изолирано удължаване на активираното парциално тромбопластиново време (aPTT) със или без кървене, трябва да се има предвид придобита хемофилия. Пациентите с потвърдена диагноза придобита хемофилия трябва да се наблюдават и лекуват от специалист, и приложението на клопидогрел трябва да се преустанови.

Скорошен исхемичен инсулт

Поради липса на данни, клопидогрел не се препоръчва през първите 7 дни след остръ исхемичен инсулт.

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)

Фармакогенетика: При пациенти, които са слаби метаболизатори на CYP2C19, клопидогрел в препоръваните дози образува по-малко от активния метаболит на клопидогрел и има по-малък



ефект върху тромбоцитната функция. Тестовете са за идентифициране на CYP2C19 генотипа на пациента.

Тъй като клопидогрел се метаболизира частично от CYP2C19, употребата на лекарства инхибиращи активността на този ензим може да доведе до понижаване нивата на активния метаболит на клопидогрел. Клиничното значение на това взаимодействие не е изяснено. Като предпазна мярка едновременната употреба на слаби инхибитори на CYP2C19 трябва да се избягва (вж точка 4.5 за списъка от инхибиторите на CYP2C19, виж също и точка 5.2).

Субстрати на CYP2C8

При пациенти, лекувани едновременно с клопидогрел и субстрати на CYP2C8, е необходимо повищено внимание (вжте точка 4.5).

Алергична кръстосана реактивност към тиенопиридини

При пациентите трябва да се снеме анамнеза за свръхчувствителност към тиенопиридини (например клопидогрел, тиклопидин, прасугрел), тъй като се съобщава за алергична кръстосана реактивност между тиенопиридините (вж точка 4.8). Тиенопиридините могат да причинят леки до тежки алергични реакции, като обрив, ангиоедема или хематологични реакции на кръстосана реактивност, като тромбоцитопения и неутропения. Пациенти, които са развивали предишна алергична реакция и/или хематологична реакция към продукт от групата на тиенопиридините, могат да имат повишен рисък от развитие на същата или друга алергична реакция, към друг тиенопиридин. При пациенти с известна алергия към тиенопиридини се препоръчва проследяване за признания на свръхчувствителност.

Бъбречно увреждане

Терапевтичният опит при пациенти с бъбречно увреждане е ограничен. Следователно при такива болни клопидогрел трябва да се прилага с повищено внимание (вж точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Опитът е ограничен при болни с умерено изразено чернодробно заболяване, които могат да имат хеморагична диатеза. По тази причина клопидогрел трябва да се прилага с повищено внимание при тази популация (вж точка 4.2).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа хидрогенирано рициново масло, което може да причини раздразнение на стомаха и диария.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени продукти, свързани с риск от кървене: Налице е повишен рисък от кървене, поради потенциален адитивен ефект. Едновременното приложение на лекарствени продукти, свързани с риск от кървене трябва да бъде предприемано с повищено внимание (вж. точка 4.4).

Перорални антикоагуланти: едновременното приложение на клопидогрел с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като може да увеличи интензивността на кървене (вж точка 4.4). Въпреки че приложението на клопидогрел 75 mg/ден не променя фармакокинетиката на S-варфарин или Международното нормализирано съотношение (INR) при пациенти, получаващи продължително време терапия с варфарин, едновременното приложение на клопидогрел с варфарин повишава риска от кървене поради независим от ефекта върху хемостазата.



Глюкопротеин IIb/IIIa-инхибитори: клопидогрел трябва се прилага с повищено внимание при пациенти, които приемат едновременно глюкопротеин IIb/IIIa-инхибитори (виж точка 4.4).

Ацетилсалицилова киселина (ACK): ACK не променя клопидогрел-медираната инхибиция на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация, но клопидогрел усилива ефекта на ACK върху колаген-индуцираната тромбоцитна агрегация. Едновременното приложение на 500 mg ACK двукратно дневно за един ден обаче, не удължава значително времето на кървене, предизвикано от лечението с клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и ACK, което увеличава риска от кървене. Следователно, едновременната им употреба трябва да става с повищено внимание (виж точка 4.4). Въпреки това клопидогрел и ACK са прилагани едновременно до една година (виж точка 5.1).

Хепарин: в клинично проучване при здрави хора клопидогрел не налага промяна на дозата на хепарина, нито променя ефекта му върху коагулацията. Едновременното приложение с хепарин не е довело до ефект върху подтискането на тромбоцитната агрегация предизвикано от клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и хепарин, което увеличава риска от кървене. Следователно, едновременната им употреба трябва да става с повищено внимание (виж точка 4.4).

Тромболитици: безопасността на едновременно прилагане на клопидогрел, фибрин или не-фибрин специфични тромболитични агенти и хепарин е оценена при пациенти с остръ миокарден инфаркт. Честотата на клинично значимото кървене е била сходна с тази, наблюдавана при едновременно приложение на тромболитични агенти и хепарин с ACK (виж точка 4.8.).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): в клинично проучване проведено при здрави доброволци, едновременното приложение на клопидогрел и напроксен повишава окултните стомашно-чревни кръвоизливи. Поради липса на проучвания за взаимодействия с други НСПВС обаче, понастоящем не е ясно дали има повишен риск от стомашно-чревно кървене с всички НСПВС. Следователно НСПВС, включително COX-2 инхибитори, и клопидогрел трябва да се прилагат едновременно с повищено внимание (виж точка 4.4).

Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (СИОЗС): Тъй като СИОЗС повлияват активацията на тромбоцитите и повишават риска от кървене, едновременното им приложение с клопидогрел трябва да бъде предприемано с внимание.

Друго съпътстващо лечение:

Тъй като клопидогрел се метаболизира частично от CYP2C19 до неговия активен метаболит, очаква се употребата на лекарствени продукти инхибиращи активността на този ензим да доведе до понижаване нивата на активния метаболит на клопидогрел. Клиничното значение на това взаимодействие не е изяснено. Като предпазна мярка едновременната употреба на силни или умерени инхибитори на CYP2C19 трябва да се избягва (виж точка 4.4 и точка 5.2).

Лекарствените продукти, които са силни или умерени инхибитори на CYP2C19, включват например омепразол и езомепразол, флуоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, карбамазепин и ефавиренц.

Инхибитори на протонната помпа (ИПП):

Омепразол 80 mg веднъж дневно, приложен в същото време като клопидогрел или с 12 часа разлика между приложенията на двете лекарства, намалява експозицията на активния метаболит с 45% (натоварваща доза) и 40% (поддържаща доза). Намалението е свързано с 39% (натоварваща доза) и 21% (поддържаща доза) намаляване на инхибирането на тромбоцитната агрегация. Очаква се езомепразол да има същото взаимодействие с клопидогрел.



Съобщавани са противоречиви данни от клинични заключения за това фармакокинетично (ФК)/фармакодинамично (ФД) взаимодействие с оглед на значими сърдечно-съдови събития както от от обсервационни, така и от клинични проучвания. Като предпазна мярка едновременното приложение на омепразол или езомепразол не трябва да се наಸрчава (виж точка 4.4).

Наблюдавано е по-слабо изразено понижение на метаболитната експозиция с пантопразол или ланзопразол.

Плазмените концентрации на активния метаболит са понижени с 20% (натоварваща доза) и с 14% (поддържаща доза) по време на съществуващо лечение с пантопразол 80 mg веднъж дневно. Това е свързано с намаляване на средното инхибиране на тромбоцитната агрегация с 15% и 11% съответно. Тези резултати показват, че клопидогрел може да бъде прилаган с пантопразол.

Няма доказателства други лекарствени продукти, редуциращи стомашната киселинност, като например H₂ блокери или антиацидни средства, да оказват влияние върху антитромботичната активност на клопидогрел.

Други лекарствени продукти: За проучване на потенциални фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия на клопидогрел и други съществуващи лекарствени продукти, са проведени значителен брой клинични проучвания. Не са наблюдавани клинично значими фармакодинамични взаимодействия, когато клопидогрел е прилаган едновременно с атенолол, нифедипин или с атенолол и нифедипин заедно. Фармакодинамичната активност на клопидогрел не се повлиява значително при едновременно приложение с фенобарбитал, циметидин или естроген.

Фармакокинетиката на дигоксин или теофилин не се променя от едновременно прилагане на клопидогрел. Антиацидите не променят степента на абсорбция на клопидогрел.

Данни от проучването CAPRIE показват, че фенитоин и толбутамид, които се метаболизират от CYP2C9, безопасно могат да се прилагат успоредно с клопидогрел.

Лекарствени продукти, субстрати на CYP2C8: Има данни, че клопидогрел повишава експозицията на репаглинид при здрави доброволци. *In vitro* проучвания са показали, че повишиението на експозицията на репаглинид се дължи на инхибирането на CYP2C8 от клюкуроновия метаболит на клопидогрел. Поради риска от повищени плазмени концентрации, трябва да се подхожда с внимание към едновременното приложение на клопидогрел и лекарства, чито клирънс се дължи основно на CYP2C8 метаболизъм (напр. репаглинид, паклитаксел) (вж. точка 4.4).

Освен информацията за специфичните лекарствени взаимодействия представена по-горе, проучвания за взаимодействия при едновременната употреба на клопидогрел и някои други лекарствени продукти при пациенти с атеротромботични заболявания не са провеждани. Пациентите, участвали в клиничните проучвания с клопидогрел обаче, са получавали голям брой съществуващи лекарствени продукти, включващи диуретици, бета блокери, ACE-инхибитори, калциеви antagonисти, холестеролпонижаващи лекарствени продукти, коронарни вазодилататори, антидиабетни лекарствени продукти (включително инсулин), антиепилептични лекарствени продукти и GP IIb/IIIa-антагонисти без доказателства за клинично значими нежелани взаимодействия.

При инфицирани с HIV пациенти, лекувани с антиретровирусна терапия (АРТ), усилен с ритонавир или кобицистат, е доказана значително по-ниска експозиция на активния метаболит на клопидогрел и намалено инхибиране на агрегацията на тромбоцитите. Въпреки че клиничната значимост на тези находки е неясна, има спонтанни съобщения за инфаркт и сърдечно-съдови събития при HIV пациенти, лекувани с усилен АРТ, които са имали повторно оклузионни събития след премахване на обструкцията или са претърпели тромботични събития, докато са били на схема.



на лечение с натоварваща доза клопидогрел. Експозицията на клопидогрел и средното инхибиране на тромбоцитната агрегация може да се намалят при съществаща употреба на ритонавир. Поради това съществаща употреба на клопидогрел с усилен АРТ трябва да се избягва.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Поради липса на клинични данни относно експозицията на клопидогрел по време на бременност, за предпочтение е, като предпазна мярка, да не се използва клоридогрел по време на бременност.

Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното и фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (виж точка 5.3).

Кърмене

Не е известно дали клопидогрел се ескретира в кърмата. Проучванията при животни показват, че клопидогрел се ескретира в кърмата. Като предпазна мярка, кърменето не трябва да продължава по време на лечението с Клопидогрел Акорд.

Фертилитет

При проучвания върху животни клопидогрел не е показал влияние върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Клопидогрел не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на клопидогрел е била оценена при повече от 44 000 пациенти, които са участвали в клинични проучвания, включващи над 12 000 пациенти лекувани за 1 година или повече. Като цяло, клопидогрел 75 mg дневно е сравним с АСК 325 mg дневно в CAPRIE независимо от възрастта, пола и расата. Клинично значимите нежелани лекарствени реакции наблюдавани в проучванията CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A са обсъдени по-долу. В допълнение към опита от клиничните проучвания, нежелани лекарствени реакции са съобщавани и спонтанно.

Кървенето е най-често съобщаваната реакция както при клиничните проучвания, така и при постмаркетинговия опит, където е съобщавана най-често през първия месец на лечението.

В CAPRIE, при пациенти лекувани с клопидогрел или АСК, общата честота на кървене е 9,3 %. Честотата на тежките случаи е подобен при клопидогрел и при АСК.

В CURE, не е наблюдаван по-голям брой на случаи на масивно кървене с клопидогрел плюс + АСК през първите 7 дни след коронарен байпас при пациенти, които са спрели терапията повече от пет дни преди операцията. При пациенти, останали на терапия в продължение на 5 дни преди коронарния байпас, честотата на случаите е била 9,6 % за клопидогрел+АСК и 6,3 % за плацебо+АСК.

В CLARITY е наблюдавано общо увеличение на кървенето в групата клопидогрел + АСК спрямо групата на плацебо+АСК. Честотата на масивно кървене при групите е съходна. Това е



наблюдавано и в субгрупите от пациенти, определени по характеристики на изходно ниво и вида на фибринолитичното или хепариново лечение.

В COMMIT, общата честота на нецеребрално массивно кървене или церебрално кървене е ниска и сходна и при двете групи.

В ACTIVE-A, честотата на массивно кървене в групата на клопидогрел + АСК е била по-голяма в сравнение с групата при плацебо + АСК (6,7% спрямо 4,3%). Массивното кървене е най-вече от екстракраниален произход в двете групи (5,3% в групата на клопидогрел + АСК група; 3,5% в групата при плацебо + АСК), главно от стомашно-чревния тракт (3,5% спрямо 1,8%). Има по-голям брой случаи на интракраниално кървене в групата за лечение с клопидогрел + ASA в сравнение с групата за лечение с плацебо + АСК (съответно 1,4% спрямо 0,8%). Не е имало статистически значима разлика в нивата на фатално кървене (1,1% в групата на клопидогрел + АСК и 0,7% в групата плацебо + АСК) и хеморагичен инсулт (съответно 0,8% и 0,6%) между двете групи.

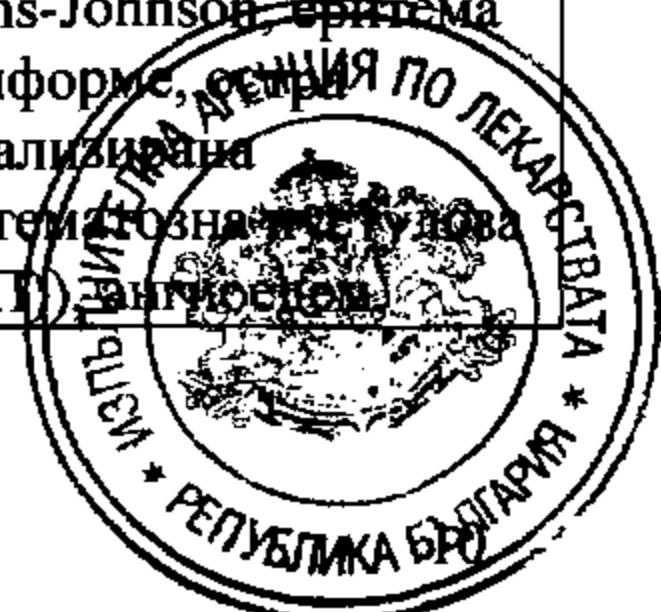
Табличен списък на нежеланите реакции

Нежелани лекарствени реакции настъпили по време на клиничните проучвания или съобщени спонтанно, са представени по-долу. Тяхната честота е определена въз основа на следната конвенция: чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$); много редки ($<1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всеки системо-органен клас, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота*
Нарушения на кръвта и лимфната система		Тромбоцитопения, левкопения, еозинофилия	Неутропения, включително тежка неутропения	Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) (вж. точка 4.4), апластична анемия, панцитопения, агранулоцитоза, тежка тромбоцитопения, придобита хемофилия A, гранулоцитопения, анемия
Сърдечни нарушения				Синдром на Kounis (вазоспастична алергична ангина / алергичен миокарден инфаркт) във връзка с реакция на свръхчувствителност към клопидогрел*
Нарушения на имунната система				Серумна болест, анафилактоидни реакции, кръстосано реактивна лекарствена свръхчувствителност между тиенопиридините (като тиклопидин, прасугрел) (вж. точка 4.4)*, инсулт, автоимунен синдром, който може да доведе до



Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота*
				тежка хипогликемия, особено при пациенти с HLA DRA4 подтип (почест при японската популация)*
Психични нарушения				Халюцинации, обърканост
Нарушения на нервната система		Инtrakраниално кървене (съобщени са няколко случаи с фатален изход), главоболие, парестезия, замаяност		Нарушения във вкусовите възприятия, агеузия
Нарушения на очите		Кръвоизлив в очите (конюнктивата, окото, ретината)		
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго	
Съдови нарушения	Хематом			Сериозна хеморагия, кървене от оперативна рана, васкулит, хипотония
Респираторни, гръден и медиастинални нарушения	Епистаксис			Кръвоизливи в дихателната система, (хемофтиза, белодробна хеморагия), бронхоспазъм, интестициален пневмонит, еозинофилна пневмония
Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревна хеморагия, диария, коремна болка, диспепсия	Стомашна язва и дуоденална язва, гастрит, повръщане, гадене, запек, флатуленция	Ретроперитонеална хеморагия	Стомашно-чревна и ретроперитонеална хеморагия с фатален изход, панкреатит, колит (включително язвен или лимфоцитен колит), стоматит.
Хепато-билиарни нарушения				Остра чернодробна недостатъчност, хепатит, отклонения в чернодробните функционални тестове
Нарушения на кожата и подкожната тъкан disorders	Образуване на синини	Обрив, сърбеж, кожни кръвоизливи (пурпура)		Булозен дерматит (токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson съдома, мултиформен еритем, генерализирана екзантематозна кожна болезнь (ОГЕП), ангиосклероза



Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота*
				лекарствено-индуциран синдром на свръхчувствителност, ятрогенен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), еритематозен или ексфолиативен обрив, уртикария, екзема, лихен планус
Нарушения на репродуктивната система и гърдата			Гинекомастия	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				Кръвоизливи в мускулно-скелетната система (хемартроза), артрит, артракгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Хематурия		Гломерулонефрит, повишен креатинин в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Кръвоизлив на мястото на инжектиране			Висока температура
Изследвания		Удължено време на кървене, понижен брой неутрофили, понижен брой тромбоцити		

* Данни с неизвестна честота, свързани с клопидогрел

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/рисък за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

Уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Предозирането в резултат на приложение на клопидогрел може да доведе до удължено време на кървене и последващите усложнения от кървенето. Ако възникне кървене, трябва да се приложи подходяща терапия.



Не е установен антидот на фармакологичната активност на клопидогрел. Ако е необходима незабавна корекция на удълженото време на кървене, трансфузия на тромбоцитна маса може да противодейства на ефектите на клопидогрел.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на тромбоцитната агрегация, с изключение на хепарин, ATC код: B01AC04.

Механизъм на действие

Клопидогрел е предлекарство, един от чийто метаболити е инхибитор на тромбоцитната агрегация. Клопидогрел трябва да бъде метаболизиран от CYP450 ензими, до получаване на активния метаболит, който инхибира тромбоцитната агрегация. Активният метаболит на клопидогрел селективно инхибира свързването на аденоzin дифосфат (АДФ) към тромбоцитните му P2Y₁₂ рецептори, и последващата АДФ-медирирана активация на гликопротеин GPIIb/IIIa-комплекса, като по този начин инхибира тромбоцитната агрегация. В резултат на необратимото свързване, повлияните тромбоцити остават засегнати до края на своя живот (приблизително 7–10 дни) и възстановяването на нормална тромбоцитна функция настъпва при следващото поколение тромбоцити. Тромбоцитната агрегация, индуцирана от агонисти различни от АДФ, също се инхибира при блокиране на тромбоцитната активация чрез освобождаване на АДФ.

Тъй като активният метаболит се образува посредством CYP450 ензими, някои от които са полиморфни или обект на инхибиране от други лекарствени продукти, не всички пациенти ще имат адекватна тромбоцитна инхибиция.

Фармакодинамични ефекти

Многократното приложение на 75 mg клопидогрел дневно води до устойчиво инхибиране на АДФ-индуксираната тромбоцитна агрегация от първия ден, което прогресивно нараства и достига стационарно състояние между 3 и 7 ден. При стационарно състояние средното ниво на инхибиция, постигнато със 75 mg дневно е между 40 % и 60 %. Тромбоцитната агрегация и времето на кървене постепенно се възвръщат към изходните стойности обикновено 5 дни след прекъсването на лечението.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефективността на клопидогрел е била оценена в 5 двойно-слепи изпитвания, включващи над 88 000 пациента: изпитването CAPRIE, сравнение на клопидогрел и АСК, и изпитванията CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A, сравняващи клопидогрел и плацебо, и двата лекарствени продукта в комбинация с АСК и друго стандартно лечение.

Скорошен миокарден инфаркт (МИ), скорошен мозъчен инсулт или установена периферна артериална болест

Проучването CAPRIE включва 19 185 пациента с атеротромбоза манифиестирана със скорошен миокарден инфаркт (<35 дни), скорошен исхемичен инсулт (между 7 дни и 6 месеца) и доказана периферна артериална болест (ПАБ). Пациентите са рандомизирани на 75 mg клопидогрел дневно или на 325 mg АСК и са проследени от една до три години. В случаите на миокарден инфаркт, повечето от пациентите са получавали АСК през първите дни след острая инфаркт на миокарда.



Клопидогрел значително редуцира честотата на новите исхемични инциденти (комбинирана основна цел включваща миокарден инфаркт, исхемичен инсулт и съдова смърт) в сравнение с АСК. В групата с клопидогрел са възникнали 939 инцидента, а в групата с АСК - 1 020 (редукция на относителния риск (RRR) с 8,7 % [95 % CI: 0,2 до 16,4]; $p = 0,045$), което съответства за всеки 1 000 пациента лекувани две години, допълнително предотвратени исхемични инциденти при 10 пациента [CI: 0 до 20]. Анализът на общата смъртност като вторична крайна точка не показва значително различие между клопидогрел (5,8 %) и АСК (6,0 %).

В субгрупов анализ според състоянието (миокарден инфаркт, исхемичен инсулт или ПАБ) най-благоприятен е ефекта при пациентите с ПАБ (достига се статистическа значимост при $p=0,003$), (особено тези, които са с анамнеза и за миокарден инфаркт) ($RRR=23,7\%$; CI: 8,9 до 36,2) и по-слаб (без значима разлика спрямо АСК) при пациентите с инсулт ($RRR = 7,3\%$; CI: -5,7 до 18,7) [$p=0,258$]. При пациентите включени поради скоро прекаран миокарден инфаркт, клопидогрел е по-малко ефективен, но без статистическа разлика спрямо АСК ($RRR = -4,0\%$; CI: -22,5 до 11,7 [$p=0,639$]). Допълнително чрез субгруповия анализ по отношение на възрастта се установява, че ефектът от клопидогрел при пациенти над 75 години е по-слаб от този при пациентите ≤ 75 години.

Тъй като в проучването CAPRIE не е имало възможност за оценка на ефективността в отделните субгрупи, не е ясно дали различията в редукцията на относителния риск при отделните състояния са реални или са случаечни.

Остър коронарен синдром

Проучването CURE включва 12 562 пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST сегмента (不稳定на стенокардия или миокарден инфаркт без Q зъбец) и наличието в първите 24 часа от началото на острия епизод на гръден болка или симптоми в резултат на исхемия. Пациентите трябва да имат ЕКГ промени, говорещи за новопоявила се исхемия или повишени сърдечни ензими или тропонин I или T, в стойности поне два пъти по-високи от горната граница на нормата. Пациентите се рандомизират на клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg дневно, $N = 6 259$) или плацебо ($N = 6 303$), и двете групи в комбинация с АСК (75-325 mg веднъж дневно) и други стандартни терапии. Пациентите са лекувани до 1 година. В проучването CURE, 823 (6,6 %) пациенти получават едновременно и GPIIb/IIIa рецепторни антагонисти. Хепарин се прилага при повече от 90 % от пациентите, като относителната честота на кървене между клопидогрел и плацебо не е била значително повлияна от едновременната терапия с хепарин.

Броят пациенти, при които са наблюдавани състояния отговарящи на критериите на първичната крайна точка [сърдечно-съдова смърт (CV), миокарден инфаркт (MI) или инсулт] са 582 (9,3 %) в групата на клопидогрела и 719 (11,4 %) в плацебо групата, редукция на относителния риск с 20 % (95 % CI: 10-28 %; $p = 0.00009$) в групата на клопидогрела (17 % редукция на относителния риск при консервативно лечение на пациентите, 29 % при направена перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (PTCA) с или без стент и 10 % при направен коронарно артериален байпас (CABG)). Нови сърдечно-съдови инциденти (първична цел) са предотвратени, с редукция на относителния риск с 22 % (CI: 8,6, 33,4;), 32 % (CI: 12,8, 46,4), 4 % (CI: -26,9, 26,7), 6 % (CI: -33,5, 34,3;) и 14 % (CI: -31,6, 44,2) съответно през 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 и 9-12 месечни интервали на проучването. След третия месец, благоприятният ефект наблюдаван в групата на клопидогрел+АСК не нараства повече, но рисъкът от хеморагия остава (виж т. 4.4).

Употребата на клопидогрел в CURE проучването е свързана с намаляване на неохемодимости от тромболитична терапия ($RRR = 43,3\%$; CI: 24,3 %, 57,5 %) и GPIIb/IIIa инхибитори ($RRR = 18,2\%$; CI: 6,5 %, 28,3 %).



Броят на пациентите, при които са настъпили състояния, отговарящи на критериите за допълнителната първична крайна точка (CV смърт, MI, мозъчен инсулт или рефрактерна исхемия) е 1 035 (16,5 %) в клопидогрел групата и 1 187 (18,8 %) в плацебо групата, редукция на относителния риск с 14 % (95 % CI: 6 %-21 %, $p = 0,0005$) в групата на клопидогрел. Този благоприятен ефект се дължи предимно на ефекта на клопидогрел върху миокардния инфаркт [287 (4,6 %) при групата на клопидогрел и 363 (5,8 %) при плацебо]. Не е наблюдаван ефект върху честотата на рехоспитализацията при нестабилна стенокардия.

Резултатите получени в групите с различни характеристики (напр. нестабилна стенокардия или MI без Q зъбец, различна степен на рисък, диабет, необходимост от реваскуларизация, възраст, пол) са сходни с резултатите от първичните анализи. По-специално, в post-hoc анализ при 2 172 пациенти (17 % от цялата CURE популация), на които им е поставен стент (Stent-CURE), данните показват, че клопидогрел сравнен с плацебо, демонстрира значимо RRR от 26,2 % в полза на клопидогрел за ко-първичната крайна точка (CV смърт, MI, мозъчен инсулт) и също значимо RRR от 23,9 % за ко-вторичната крайна точка (CV смърт, MI, мозъчен инсулт или рефрактерна исхемия). Освен това, профила на безопасност на клопидогрел в тази субгрупа пациенти не предизвика някакъв особен проблем. Следователно, резултатите от тази субгрупа са в съответствие с общите резултати от проучването.

Благоприятният ефект на клопидогрел е независим от друго спешно и продължително сърдечно-съдово лечение (като хепарин/LMWH, GPIIb/IIIa-антагонисти, липидо-редуциращи лекарствени продукти, бета-блокери и ACE инхибитори). Ефикасността на клопидогрела е оценена независимо от дозата на АСК (75-325 mg веднъж дневно).

При пациенти с остръ МИ с елевация на ST-сегмента, ефективността и безопасността на клопидогрел е била оценена в 2 рандомизирани, плацебо-контролирани двойно слепи изпитвания, CLARITY и COMMIT.

Проучването CLARITY включва 3 491 пациента с начало на МИ с ST елевация в рамките на последните 12 часа и запланувано тромболитично лечение. Пациентите са получили клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg/ден, $n=1\ 752$) или плацебо ($n=1\ 739$), и двете в комбинация с АСК (150 до 325 mg като натоварваща доза, последвана от 75 до 162 mg/ден), фибринолитичен агент, и когато е било подходящо хепарин. Пациентите са проследени за 30 дни. Първичната крайна точка е била комбинирано появата на запушена артерия, свързана с инфаркта, на ангиограмата при изписване или смърт или повторен МИ преди коронарната ангиография. При пациенти, при които не е правена ангиография, първичната крайна точка е била смърт или повторен миокарден инфаркт до ден 8 или до изписването. Популацията пациенти е включвала 19,7 % жени и 29,2 % пациенти ≥ 65 години. Общо 99,7% от пациентите са получили фибринолитици (фибрин специфични: 68,7 %, не-фибрин специфични: 31,1 %), 89,5 % хепарин, 78,7 % бета блокери, 54,7 % ACE инхибитори и 63 % статини.

Петнадесет процента (15,0%) от пациентите в групата на клопидогрел и 21,7 % в плацебо групата са достигнали до първична крайна точка, което представлява абсолютно намаление от 6,7 % и 36 % относително намаление в полза на клопидогрел (95 % CI: 24, 47 %; $p < 0,001$), главно свързано с намаление на запущени артерии, свързани с инфаркта. Тази полза е била налице във всички предварително определени субгрупи на пациентите по възраст и пол, локализация на инфаркта и вида на използваното фибринолитично лечение или хепарин.

Проучването с 2x2 факториален дизайн COMMIT е включило 45 852 пациенти с начало на симптоми подозрителни за МИ с подкрепящи ЕКГ абнормни находки (напр. ST елевация, ST депресия или ляв бедрен блок) в рамките на последните 24 часа. Пациентите са получили клопидогрел (75 mg/ден, $n=22\ 961$) или плацебо ($n=22\ 891$), в комбинация с АСК (62 mg/ден) за 28 дни или до изписване от болницата. Първичните крайни точки са били смърт, всичката причина и първа поява на ре-инфаркт, инсулт или смърт. Популацията е включила 27,8 % жени.



58,4% пациенти ≥ 60 години ($26\% \geq 70$ години) и 54,5% пациента, които са получили фибринолитици.

Клопидогрел значимо намалява относителния рисък от смърт по всяка възможна причина със 7 % ($p=0,029$), и относителния рисък за комбинацията от ре-инфаркт, инсулт или смърт с 9 % ($p=0,002$), което представлява абсолютно намаление съответно от 0,5 % и 0,9 %. Тази полза е налице независимо от възраст, пол, с или без фибринолитици, и е наблюдавана още в първите 24 часа.

Деескалация на P2Y₁₂ рецепторни инхибитори при остръ коронарен синдром (ACS)

Преминаването от по-мощен P2Y₁₂ рецепторен инхибитор към клопидогрел в комбинация с аспирин след остра фаза при ACS е оценено в две рандомизирани, спонсорирани от изследователя проучвания (investigator-sponsored studies, ISS) - TOPIC и TROPICAL- ACS с данни за клиничен резултат.

Клиничната полза, която показват по-мощните P2Y₁₂ рецепторни инхибитори, тикагрелор и празугрел в техните основни проучвания, е свързана със значимо намаляване на рецидивиращите исхемични събития (включително остра и подостра тромбоза на стента – ST, миокарден инфаркт - МИ и спешна реваскуларизация). Въпреки, че исхемичната полза е последователна през първата година, по-голямо намаление на исхемичните рецидиви след ACS е наблюдавано през първите дни след започване на лечението. Обратно, последващите (*post-hoc*) анализи показват статистически значимо увеличение на риска от кървене при по-мощните P2Y₁₂ рецепторни инхибитори, което се появява предимно по време на поддържащата фаза, след първия месец след ACS. TOPIC и TROPICAL-ACS са предназначени да изследват как да се намалят събитията на кървене, като се запази ефикасността.

TOPIC (Време на тромбоцитна инхибиция след остръ коронарен синдром - *Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*)

Това рандомизирано, открито изпитване включва пациенти с ACS, които се нуждаят от PCI. Пациентите на аспирин и по-мощен P2Y₁₂ блокер и без нежелано събитие в рамките на един месец, са били разпределени да преминат на фиксирани дози аспирин плюс клопидогрел (деескалирана двойна антитромбоцитна терапия - de-escalated dual antiplatelet therapy, DAPT) или да продължат своята лекарствена схема (непроменена DAPT).

Анализирани са общо 645 от 646 пациенти с STEMI или NSTEMI, или нестабилна стенокардия (деескалирана DAPT ($n=322$); непроменена DAPT ($n=323$)). Проследяване на първата година е извършено при 316 пациенти (98,1%) в групата на деескалирана DAPT и 318 пациенти (98,5%) в групата на непроменена DAPT. Медианата на проследяване за двете групи е 359 дни. Характеристиките на изследваната кохорта са сходни в двете групи.

Първичният резултат, съставна точка от сърдечносъдова смърт, инсулт, спешна реваскуларизация и кървене по BARC (академичен изследователски консорциум по кървене - Bleeding Academic Research Consortium) ≥ 2 на 1-вата година след ACS, е настъпил при 43 пациенти (13,4%) в групата на деескалирана DAPT и 85 пациенти (26,3%) в групата на непроменена DAPT ($p<0,01$). Тази статистически значима разлика се дължи основно на по-малко събития на кървене, без да се наблюдава разлика при крайните точки за исхемия ($p=0,36$), докато кървене по BARC ≥ 2 се наблюдава по-рядко в групата на деескалирана DAPT (4,0%), спрямо 14,9% в групата на непроменена DAPT ($p<0,01$). Събития на кървене, определени като всички степени по BARC се наблюдават при 30 пациенти (9,3%) в групата на деескалирана DAPT и 76 пациенти (23,5%) в групата на непроменена DAPT ($p<0,01$).



TROPICAL-ACS (Изследване на отговора към тромбоцитна инхибиция при хронична антитромбоцитна терапия за остръ коронарен синдром - *Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

Това рандомизирано открито изпитване включва 2 610 положителни за биомаркер пациенти с ACS след успешна PCI. Пациентите са рандомизирани да получават празугрел 5 или 10 mg/ден (Дни 0-14) (n=1309), или празугрел 5 или 10 mg/ден (Дни 0-7), след което са деескалирани на клопидогрел 75 mg/ден (Дни 8-14) (n=1309), в комбинация с ACK (<100 mg/ден). На 14-ия ден е проведено изследване на тромбоцитната функция (platelet function testing, PFT). Пациентите, лекувани само с празугрел са продължили на празугрел в продължение на 11,5 месеца.

Деескалираните пациенти са били подложени на високочувствителен тест на тромбоцитна реактивност (high platelet reactivity, HPR). Ако HPR е ≥ 46 единици, пациентите са били ескалирани обратно на празугрел 5 или 10 mg/ден за 11,5 месеца; ако HPR е < 46 единици, пациентите са продължили на клопидогрел 75 mg/ден за 11,5 месеца. Следователно водещата група на деескалация включва пациенти на празугрел (40%) или клопидогрел (60%). Всички пациенти са продължили на аспирин и са проследени в продължение на една година.

Първичната крайна точка (комбинирана честота на сърдечносъдова смърт, МИ, инсулт и кървене по BARC ≥ 2 степен на 12 месеца) е изпълнена, което показва не по-малка ефикасност. Деветдесет и пет пациенти (7%) във водещата група на деескалация и 118 пациенти (9%) в контролната група (р на неинфериорност = 0,0004) са имали събитие. Водещата група на деескалация не е довела до повишен комбиниран риск от исхемични събития (2,5% в групата на деескалация спрямо 3,2% в контролната група; р на неинфериорност = 0,0115), нито на основната вторична крайна точка кървене по BARC ≥ 2 степен ((5%) в групата на деескалация спрямо 6% в контролната група (р=0,23)). Кумулативната честота на събития на кървене от всички степени (клас по BARC 1 до 5) е 9% (114 събития) във водещата група на деескалация, спрямо 11% (137 събития) в контролната група (р=0,14).

Предсърдно мъждене

Проучванията ACTIVE-W и ACTIVE-A, отделните опити в програмата ACTIVE, включват пациенти с предсърдно мъждене (ПМ), които са имали поне един рисков фактор за съдови инциденти. Въз основа на критериите за записване, лекарите записват пациенти в ACTIVE-W, ако те са били кандидати за терапия с антагонист на витамин K (VKA) (като варфарин). Проучването ACTIVE-A включва пациенти, които не могат да получат VKA терапия, тъй като те не са в състояние или не желаят да получат лечение.

Проучването ACTIVE-W показва, че антикоагулантна терапия с антагонисти на витамин K е по-ефективна в сравнение с клопидогрел и ACK.

Проучването ACTIVE-A (N = 7554) е многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацеоб-контролирано проучване, което сравнява клопидогрел 75 mg/ден + ACK (N=3772) с плацебо + ACK (N=3782). Препоръчителната доза за ACK е 75 до 100 mg/ден. Пациентите са били лекувани за период до 5 години.

Пациентите, рандомизирани в програмата ACTIVE са тези, които са имали документирано ПМ, т.е. или постоянно ПМ или най-малко два епизода на интермитентно ПМ през последните 6 месеца, и са имали поне един от следните рискови фактори: възраст ≥ 75 години или 55 години до 74 години и захарен диабет, изискващ медикаментозно лечение, или документиран предишен МИ или документирана исхемична болест на сърцето; лекувани за хипертония, предишни инсулт, преходна исхемична атака (TIA), или системен тромбозъм, който не засяга ЦНС, дисфункция на лявата камера с фракция на изтласкване на лявата камера <45%; или доказана периферна съдова болест. Средният резултат от CHADS₂ е 2,6 (диапазон 0-6).



Основните критерии за изключване за пациентите е документирана язвена болест в рамките на предходните 6 месеца; предишен интрацеребрален кръвоизлив; сигнификантна тромбоцитопения (брой на тромбоцитите $<50 \times 10^9/l$) за клопидогрел или перорални антикоагуланти (ОАС), или непоносимост към някоя от двете съставки.

Седемдесет и три процента (73%) от пациентите, включени в проучването ACTIVE-A, не са могли да приемат антагонист на Витамин К (VKA) поради оценка на лекаря, невъзможност да се съобразят с мониторинга на INR (международното нормализирано съотношение), предразположение към падане или травма на главата, или специфичен риск от кървене; за 26% от пациентите, решението на лекаря се основава на нежеланието на пациента да приема VKA.

Популацията от пациенти включва 41,8% жени. Средната възраст е 71 години, 41,6% от пациентите са били ≥ 75 години. Общо 23,0% от пациентите са приемали антиаритмици, 52,1% бета-блокери, 54,6% ACE инхибитори, и 25,4% статини.

Броят на пациентите, които са достигнали до първичната крайна точка (време до първата поява на инсулт, МИ, системен емболизъм, който не засяга ЦНС или съдова смърт) е 832 (22,1%) в групата, лекувана с клопидогрел + АСК и 924 (24,4%) в групата, лекувана с плацебо + АСК (редукция на относителния риск от 11,1%, 95% CI от 2,4% до 19,1%, $p = 0.013$), главно поради голямо намаление на честотата на ударите. Инсулти се наблюдават при 296 (7,8%) пациенти, приемащи клопидогрел + АСК и 408 (10,8%) от пациентите, приемащи плацебо + АСК (редукция на относителния риск, 28,4%, 95% CI, 16,8% до 38,3%, $p = 0,00001$).

Педиатрична популация

В едно проучване, за повишаване на дозата при 86 новородени или бебета до 24-месечна възраст, изложени на рисък от тромбоза (PICLO), клопидогрел е оценен в последователни дози от 0,01, 0,1 и 0,2 mg/kg при новородени и кърмачета и 0,15 mg/kg само при новородени. Доза от 0,2 mg/kg постигна средно инхибиране от 49,3% (5 μM АДФ-индуксирана тромбоцитна агрегация), която е сравнима с тази при възрастни, като клопидогрел 75 mg/kg.

В рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно-групово проучване (CLARINET), 906 педиатрични пациенти (новородени и бебета) с циатонично вродено сърдечно заболяване, с палиативно поставен системно-белодробен артериален шънт, са рандомизирани да приемат клопидогрел 0,2 mg/kg ($N = 467$) или плацебо ($N = 439$) едновременно със съпътстващо основно лечение до момента на втория етап на операцията. Средният период между поставянето на палиативен шънт и първото приложение на проучвания лекарствен продукт е 20 дни. Приблизително 88% от пациентите са получавали едновременно АСК (диапазон от 1 до 23 mg/kg/дневно). Не е наблюдавана значима разлика между групите по отношение на първичната съставна крайна точка на смърт, тромбоза на шънта или сърдечна интервенция по-рано от 120-дневна възраст след събитие с определено тромботичен характер (89 [19,1%] за групата на клопидогрел и 90 [20,5%] за групата на плацебо) (вж. точка 4.2). Кървенето е най-често съобщаваната нежелана реакция и в двете групи – на клопидогрел и плацебо; като не е наблюдавана значима разлика в честотата на кървене между групите. При дългосрочно проследяване на безопасността в това 12 проучване, 26 пациенти с все още наличен шънт на едногодишна възраст са получавали клопидогрел до 18-месечна възраст. Не са наблюдавани нови съображения относно безопасността по време на това дългосрочно проследяване.

Проучванията CLARINET и PICLO са проведени с използване на приготвен разтвор на клопидогрел. В проучване на относителната бионаличност при възрастни, приготвеният разтвор на клопидогрел показва сходна степен и малко по-висока скорост на абсорбция на главния циркулиращ (неактивен) метаболит в сравнение с разрешената за употреба таблетка.



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Клопидогрел се абсорбира бързо след прилагане на единична и многократни дози от 75 mg на ден. Най-високи нива на непроменен клопидогрел (приблизително 2,2-2,5 ng/ml след единична орална доза от 75 mg) се наблюдават 45 минути след прилагането. Абсорбцията е поне 50%, базирана на уринарна екскреция на метаболитите на клопидогрел.

Разпределение

Клопидогрел и главният циркулиращ (неактивен) метаболит се свързват обратимо *in vitro* с плазмените протеини (98 %, съответно 94 %). Свързването *in vitro* е ненаситено в широк концентрационен диапазон.

Биотрансформация

Клопидогрел екстензивно се метаболизира в черния дроб. *In vitro* и *in vivo* клопидогрел се метаболизира по два основни метаболитни пътя: единият медиран от естерази и водещ до хидролиза до неактивен дериват на мравчена киселина (85 % от циркулиращите метаболити), а другият медиран от множество P450 цитохроми. Клопидогрел първо се метаболизира до 2-оксо-клопидогрел междуинен метаболит. Последващият метаболизъм на междуинния метаболит 2-оксо-клопидогрел води до образуване на активния метаболит, тиолов дериват на клопидогрел. Активният метаболит се формира основно от CYP2C19, към което допринасят няколко други СҮР ензими, включително CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активният тиолов метаболит, който е изолиран *in vitro*, се свързва бързо и необратимо с тромбоцитните рецептори, инхибирайки тромбоцитната агрегация.

C_{max} на активния метаболит е два пъти по-висока след еднократна натоварваща доза от 300 mg клопидогрел, отколкото след прилагане на поддържаща доза от 75 mg за четири дни. C_{max} се достига приблизително 30 до 60 минути след прилагане.

Елиминиране

След перорално приложение на белязан с ^{14}C клопидогрел при мъже, приблизително 50 % от него се екскретира в урината и приблизително 46 % във фецеса в рамките на 120 часов интервал след прилагането. След еднократна перорална доза от 75 mg, клопидогрел има приблизително 6 часа време на полуживот. Времето на полуелиминиране на основния циркулиращ (неактивен) метаболит е 8 часа след еднократно или многократно приложение.

Фармакогенетика

CYP2C19 е включен в образуването на активния метаболит и на междуинния метаболит 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетиката и антитромботичните ефекти на активния метаболит на клопидогрел измерени чрез анализ на *екс виво* тромбоцитна агрегация, се различават в зависимост от CYP2C19 генотипа. CYP2C19*1 алелът съответства на пълен функционален метаболизъм, докато CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите са нефункционални. CYP2C19*2 и CYP2C19*3 са причина за по-голямата част от намалената функция слабите метаболизатори от (85%) бялата раса и азиатската раса (99%). Други алели, свързани с липсващ или намален метаболизъм, са по-малко чести и включват CYP2C19*4, *5, *6, *7, и *8. Пациент със статус на слаб метаболизатор, ще притежава два алела, отговорни за загуба на функция, както е определено по-горе.

Публикуваните честоти за слабите CYP2C19 метаболизиращи генотипове са приблизително 2 % за бялата раса, 4 % за черната раса и 14 % за китайците. Съществуват тестове за определяне на CYP2C19 генотипа на пациента.

Кърстосано проучване при 40 здрави доброволци, по 10 във всяка от четирите метаболизиращи групи (крайно бързи, екстензивни, междуинни и слаби метаболизатори), оценява фармакокинетиката и антитромбоцитните отговори при доза от 300 mg, последвана от 75 mg/дневно и 600 mg, последвана от 150 mg/дневно, всяка за общо 5 дни.



състояние). Не са наблюдавани съществени разлики в експозицията на активния метаболит и средното инхибиране на тромбоцитната агрегация (IPA) между крайно бързите, екстензивните и междинните метаболизатори. При слабите метаболизатори експозицията на активния метаболит е намалена с 63-71 % в сравнение с екстензивните метаболизатори. След схема на дозиране 300 mg/75 mg антитромбоцитните отговори са понижени при слабите метаболизатори със средно IPA (5 μ M ADP) от 24 % (24 час) и 37 % (ден 5) в сравнение с IPA от 39 % (24 час) и 58 % (ден 5) при екстензивните метаболизатори и 37 % (24 час) и 60 % (ден 5) при междинните метаболизатори. Когато слабите метаболизатори приемат по схема 600 mg/150 mg, експозицията на активния метаболит е по-голяма отколкото при схемата 300 mg/75 mg. В допълнение, IPA е 32 % (24 час) и 61 % (ден 5), стойности, по-големи отколкото при слабите метаболизатори, получаващи по схема 300 mg/75 mg и сходни на тези при другите CYP2C19 метаболизиращи групи, получаващи по схема 300 mg/75 mg. Подходяща схема на дозиране при тази популация пациенти все още не е определена в изпитвания за клинични резултати.

В съответствие с горните резултати, при мета-анализ, включващ 6 проучвания на 335 пациенти, лекувани с клопидогрел в стационарно състояние, е показано, че експозицията на активния метаболит е понижена с 28 % за междинните метаболизатори и 72 % за слабите метаболизатори, докато инхибирането на тромбоцитната агрегация (5 μ M ADP) е понижено с разлики в IPA от 5,9 % и 21,4 % съответно, в сравнение с екстензивните метаболизатори.

Влиянието на CYP2C19 генотипа върху клиничния изход при пациенти лекувани склопидогрел, не е оценявано в проспективни, рандомизирани, контролирани изпитвания. Съществуват обаче редица ретроспективни анализи за оценка на този ефект при пациенти, лекувани с клопидогрел, за които има резултати за генотипа: CURE (n=2 721), CHARISMA (n=2 428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1 477), и ACTIVE-A (n=601), както и известен брой публикувани кохортни проучвания.

В TRITON-TIMI 38 и 3 от кохортните проучвания (Collet, Sibbing, Giusti) комбинираната група пациенти с междинен или слаб метаболизиращ статус са имали по-висока честота на сърдечно-съдови инциденти (смърт, миокарден инфаркт и инсулт) или тромбоза на стента, в сравнение с екстензивните метаболизатори.

В CHARISMA и едно кохортно проучване (Simon) повишената честота на инциденти е наблюдавана само при слаби метаболизатори в сравнение с екстензивните метаболизатори.

В CURE, CLARITY, ACTIVE-A и едно от кохортните проучвания (Trenk) не е наблюдавана повишената честота на инцидентите въз основа на статуса на метаболизатора.

Нито един от тези анализи не е бил с адекватен брой пациенти, за да открие разлики в изхода при слабите метаболизатори.

Специални популации

Няма данни за фармакокинетиката на активния метаболит на клопидогрел в тези специални популации.

Бъбречни нарушения

След многократно прилагане на дози от 75 mg клопидогрел на ден при пациенти с тежко бъбречно заболяване (креатининов клирикс от 5 до 15 ml/min), инхибицията на АДФ – индуцираната тромбоцитна агрегация беше по-ниска (25%) в сравнение с наблюдаваната при здрави доброволци, обаче, пролонгираното време на кървене беше подобно на това при здрави доброволци приемащи 75 mg клопидогрел дневно. В допълнение клиничната толерантност беше добра при всички участници.



Чернодробни нарушения

След многократни дози от 75 mg клопидогрел на ден за 10 дни при пациенти с тежко чернодробно увреждане, инхибицията на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация беше сходна на наблюдаваната при здрави доброволци. Пролонгираното време на кървене беше също сходно в двете групи.

Rаса

Преобладаването на CYP2C19 алели води до среден и лош CYP2C19 метаболизъм в зависимост от расата/етноса (виж Фармакогенетика). Информацията в литературата, налична за оценка на клиничното заключение за генотипирането на този CYP върху клиничния резултат е ограничена.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните проучвания при пълхове и маймуни най-често установяват чернодробни промени, при дози надвишаващи най-малко 25 пъти клиничната доза от 75 mg/дневно при хора, които са в резултат на ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими. Такъв ефект не е установен при хора, приемащи терапевтична доза клопидогрел.

При много високи дози при същите животни е установена и нарушена стомашна поносимост (гастрит, стомашни ерозии и/или повръщане)

Няма доказателства за карциногенен ефект при прилагане на клопидогрел 78 седмици на мишки и 104 седмици на пълхове в дози до 77 mg/kg дневно (съответстващо на най-малко 25-пъти по-висока доза от клиничната доза от 75 mg/дневно при хора).

Множеството *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност показват, че клопидогрел няма такъв ефект.

Клопидогрел не влияе върху фертилитета на мъжки и женски пълхове и няма тератогенен ефект върху пълхове и зайци. Когато се прилага при кърмещи пълхове предизвиква слабо забавяне на развитието на поколението. Специфични фармакокинетични проучвания с маркиран клопидогрел показват, че първичната субстанция или нейни метаболити се екскретират в млякото, следователно пряк (слаба токсичност) или косвен ефект (леко вкусово усещане) не може да се изключи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза безводна

Хидроксипропил целулоза

Микрокристална целулоза (E460)

Хидрогенирано рициново масло

Колоиден безводен силициев диоксид (E551)

Филмиращо покритие:

Триацетин (E1518)

Червен железен оксид (E172)

Хипромелоза (E464)

Титанов диоксид (E171)

Лактоза монохидрат



6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Лекарственият продукт не изиска специални условия на съхранение.

6.5 Дани за опаковката

Клопидрогел Акорд 75 mg таблетки са опаковани в Al/Al блистери, поставени в картонена кутия.

Картонената кутия съдържа 7, 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 и 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa, Mazowieckie,
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег.№: 20110462

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28.07.2011 г.

Дата на последно подновяване: 25.05.2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2020 г.

